

Aus der Klinik für Neurologie  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Timmermann  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

# **Multizentrisch vergleichende Evaluation der epilepsiechirurgischen und konservativen Therapie bei Patienten mit Tuberöser Hirnsklerose**

Eine multizentrische Datenbank gestützte Kohortenstudie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Sabine Christina Doris Köhnlein (geb. Wachsmuth) aus Gießen

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. med. Felix Rosenow

1. Korreferent:

Meinen Eltern gewidmet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Grundlagen .....	9
1.2 Aufgabenstellung .....	11
1.3 Gründe für die Einführung einer Datenbank für seltene Epilepsie-assoziierte Syndrome .....	11
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>13</b>
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	13
2.2 Studiendesign .....	13
2.3 Stand der Wissenschaft .....	14
2.3.1 Aufbau der Datenbank .....	15
2.3.2 Erweiterung des Fragenkatalogs für die Datenbank .....	18
2.3.3 Zertifizierte Eingabe in die Datenbank .....	19
2.4 Beginn der Umsetzung der Studie .....	19
2.5 Rekrutierung von Zentren .....	19
2.5.1 Schulungen der Zentrumsmitglieder .....	20
2.5.2 Erstellungen und Einreichungen der Ethikanträge für die verschiedenen Ethikkommissionen .....	21
2.5.3 Ergänzung des Marburger Ethikantrages .....	23
2.6 Auswertung der in die Datenbank eingetragenen Daten .....	23
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>24</b>
3.1 Antworten der Ethikkommissionen auf die Beantragung der Bearbeitung der eingereichten Ethikanträgen .....	24
3.2 Grunddaten für die statistische Analyse .....	24
3.3 Demografische Ergebnisse .....	25
3.4 Auswertung der Sozioökonomie, Neuropsychologie und Quality of Life .....	28
3.5 Ergebnisse der kraniellen Magnetresonanztomografie (MRT) .....	30
3.6 Korrelationen der Lage von MRT-Läsion und der angenommenen epileptogenen Zone .....	35
3.7 Extraneural betroffene Organe .....	35
3.8 Ergebnisse der Elektroenzephalografien .....	37
3.9 Ergebnisse der genetischen Untersuchungen .....	40



3.10	Epilepsie Diagnosen nach dem Klassifikationssystem „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten“ .....	41
3.11	Detaillierte Beschreibung der Epilepsien.....	42
3.11.1	Anfallstypen.....	43
3.11.2	West-Syndrom.....	44
3.12	Einschätzung zur Operabilität der Patienten zur Behandlung der symptomatischen Epilepsien .....	45
3.13	Neurochirurgische Interventionen .....	46
3.14	Postoperatives Anfallsergebnis nach neurochirurgischen Interventionen .....	47
3.14.1	Engel Outcome nach neurochirurgischer Intervention.....	47
3.14.2	ILAE Outcome nach neurochirurgischer Intervention.....	48
3.15	Spezifische Behandlung mit mTOR Inhibitoren .....	49
3.16	Verordnete Antiepileptika .....	50
3.17	Andere verordnete Medikamente.....	51
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>52</b>
4.1	Geschätzte Intelligenzminderung im Vergleich mit anderen Studien.....	52
4.2	Im MRT detektierte Tubera, subependymale Knoten und subependymale Riesenzellastrozytome .....	53
4.3	Extraneurale Manifestationen.....	54
4.3.1	Renale Manifestationen .....	54
4.3.2	Dermatologische Manifestationen.....	55
4.4	Genetische Testung auf das Vorliegen der Mutationen TSC1 und TSC2 .....	56
4.5	Prozentsatz refraktärer Epilepsien und West-Syndrome im Vergleich mit anderen Studien .....	57
4.6	Anfallsergebnis nach epilepsiechirurgischer Intervention .....	58
4.7	Verordnete Antiepileptika .....	59
4.8	Nutzen der Verordnung von mTOR Inhibitoren .....	60
4.9	Ausblick.....	60
4.10	Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness .....	61
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>62</b>
5.1	Summary.....	64
	<b>Danksagung.....</b>	<b>65</b>
	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>66</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>67</b>
	<b>Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>68</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>69</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>81</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des modularen Aufbaus der Datenbank .....	17
Abbildung 2: Beziehungsstatus der TSC Patienten, welche nicht verheiratet waren und das 16te Lebensjahr abgeschlossen hatten .....	26
Abbildung 3: Wohnsituation der TSC Patienten.....	27
Abbildung 4: Ausbildungsstatus der TSC Patienten.....	28
Abbildung 5: Rate von volljährigen TSC Patienten mit Führerschein .....	29
Abbildung 6: Subjektive Einschätzung der Untersucher bezüglich einer vorliegenden Intelligenzminderung .....	30
Abbildung 7: Lateralisation der kranialen MRT Pathologien bei TSC Patienten .....	31
Abbildung 8: Anzahl der Tubera im kranialen MRT .....	32
Abbildung 9: Durchmesser der jeweils größten gemessenen Tubera im kranialen MRT ...	32
Abbildung 10: Durchmesser der jeweils zweitgrößten Tubera, gemessen im kranialen MRT .....	33
Abbildung 11: Anzahl subependymaler Knoten im kranialen MRT .....	33
Abbildung 12: Durchmesser der jeweils größten subependymaler Knoten im MRT.....	34
Abbildung 13: Durchmesser der jeweils zweitgrößten subependymaler Knoten im MRT .....	34
Abbildung 14: Durchmesser der subependymalen Riesenzellastrozytome, gemessen im MRT der TSC Patienten.....	35
Abbildung 15: Relative Verteilung vorhandener fazialer Angiofibrome.....	36
Abbildung 16: Relative Verteilung vorhandener White Spots .....	36

Abbildung 17: Relative Verteilung vorhandener Koenen Tumoren .....	36
Abbildung 18: Relative Verteilung vorhandener Shagreen Patches .....	36
Abbildung 19: Relative Verteilung vorhandener Angiolipome .....	37
Abbildung 20: Relative Verteilung vorhandener Nierenzysten .....	37
Abbildung 21: Relative Verteilung der Patienten mit Monitoring vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt.....	38
Abbildung 22: Ort der ersten Video-EEG Monitoring Untersuchung .....	38
Abbildung 23: Dauer der ersten Monitoring Untersuchung in Tagen .....	38
Abbildung 24: Lokalisation der epilepsietypischen Entladungen im EEG .....	39
Abbildung 25: Ergebnisse der genetischen Untersuchungen bezüglich der Mutationen TSC1 und TSC2.....	40
Abbildung 26: Relative Verteilung der ICD-10 Diagnosen.....	41
Abbildung 27: Altersverteilung bei Erstdiagnose Epilepsie.....	42
Abbildung 28: Altersverteilung in Monaten bei Erstdiagnose eines West-Syndroms innerhalb des ersten Lebensjahres.....	44
Abbildung 29: Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer möglichen postoperativen Anfallsfreiheit .....	45
Abbildung 30: Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Defizits .....	46
Abbildung 31: Postoperatives Anfalls-Outcome (nach der Engel-Klassifikation [25]) der 11 Patienten mit neurochirurgischer Intervention.....	47
Abbildung 32: Postoperatives Anfalls-Outcome (nach der ILAE-Klassifikation [103]).....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verordnete Antiepileptika, geordnet nach Verschreibungshäufigkeit .....	50
Tabelle 2: Verordnete Nicht-Antiepileptika, geordnet nach Verschreibungshäufigkeit ..	51
Tabelle 3: Subjektive Einschätzung der Intelligenzminderung im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien .....	52
Tabelle 4: Relative Häufigkeit von nachgewiesenen Tubera, subependymalen Knoten und subependymaler Riesenzellastrozytome im kranialen MRT .....	53
Tabelle 5: Vergleich der Rate von renalen Manifestationen in dieser und vorheriger Studien, unter Berücksichtigung von Angiomyolipomen und Nierenzysten .....	54
Tabelle 6: Relative Häufigkeit dermatologischer Manifestationen im Vergleich mit anderen Studien.....	55
Tabelle 7: Relative Häufigkeiten von Patienten mit symptomatischer Epilepsie, refraktärer Epilepsie und von im ersten Lebensjahr an einem West- Syndrom erkrankten Patienten .....	57
Tabelle 8: Rate postoperativ anfallsfreier Patienten .....	58

## Abkürzungsverzeichnis

AG Epilepsie- chirurgie	<b>Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsitherapie e.V.</b>
BNS	<b>Blitz-Nick-Salaam Krämpfe</b>
EEG	<b>Elektroenzephalografie</b>
EpiSurgeDat	<b>Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank der AG Epilepsiechirurgie</b>
ILAE	<b>International League Against Epilepsy</b>
MRT	<b>Magnetresonanztomografie</b>
mTOR	<b>Mammalian Target of Rapamycin</b>
SEGA	<b>subependymales Riesenzellastrozytom (engl.: subependymal giant cell astrocytoma)</b>
SEN	<b>subependymaler Knoten (engl.: subependymal nodules)</b>
THS	<b>Tiefenhirnstimulation</b>
TLE	<b>Temporallappen Epilepsie (engl.: temporal lobe epilepsy)</b>
TSC	<b>Tuberöse Hirnsklerose, engl. Tuberous Sclerosis Complex</b>
ZNS	<b>Zentrales Nervensystem</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Grundlagen

Die vorliegende Inauguraldissertation befasste sich mit der Erkrankung Tuberöse Hirnsklerose (lat. Tuber = Höcker, Beule und griech. skleros = hart).

Nach den französischen Neurologen Désiré-Magloire Bourneville (1840-1909) und Édouard Brissaud (1852-1909), sowie dem britischen Hautarzt John James Pringle (1855-1922) erhielt die Erkrankung die Benennung „Bourneville-Pringle-Syndrom“ oder „Bourneville-Brissaud-Pringle-Syndrom“.

Im Weiteren wurde die Erkrankung mit der Abkürzung der im angloamerikanischen Sprachraum üblichen Bezeichnung Tuberous Sclerosis Complex (TSC) betitelt, um der Komplexität der Erkrankung Ausdruck zu geben.

Die Erstbeschreibung der TSC durch den Franzosen Rayer befand sich in dem Atlas der Hautkrankheiten aus dem Jahr 1835 mit einer Abbildung fazialer Angiofibrome [74]. In der Folge wurden mehrere Einzelfälle von TSC Manifestationen beschrieben, jedoch ohne einen Zusammenhang der einzelnen Symptome herzustellen. Erst Anfang des 20sten Jahrhunderts hatte sich die Beschreibung der TSC als eine komplexe Erbkrankheit herauskristallisiert. [69, 80]

Auf der Grundlage von Bournevilles Arbeit beschrieb Vogt 1908 die „klassische Trias“ der TSC: Epileptische Anfälle, mentale Retardierung und Adenoma Sebaceum. Diese Trias gilt heutzutage als veraltet und wird nicht mehr als diagnostisches Kriterium herangezogen, da nur circa 25-40% TSC Patienten diese drei Kriterien aufweisen [91] und 6% sogar keines der drei [83]. Heute werden zur klinischen Diagnosestellung die Major und Minor Kriterien von Roach und Sparagana 2004 verwendet [76].

Der TSC liegt ein Gendefekt zu Grunde, der sich in unterschiedlichen Variationen auswirken kann. Über 90% der Patienten leiden an einer Epilepsie [105].

Die TSC ist eine autosomal dominante multisystemische Erkrankung. Der Krankheit liegt eine Mutation der Gene Harmatin (TSC1) und/oder Tuberin (TSC2) auf den

Chromosomen 9q34, beziehungsweise 16p13 zu Grunde. Die Genetik von TSC1 wurde 1987 und von TSC2 1992 zum ersten Mal beschrieben. [4, 79]

Durch diese Erkenntnisse in der Genetik konnten neue Behandlungs-Strategien entwickelt werden. Durch mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibitoren war es möglich schon auf der Ebene des mutierten Tumorsuppressors, welcher den mTOR-Pathway aktiviert, gezielt zu behandeln. Diese Behandlung scheint signifikante Erfolge bei TSC Erkrankten bezüglich der Regression von Tumoren wie den subependymalen Riesenzellastrozytomen (SEGA) sowie bei der Anfallsreduktion zu zeigen. [19, 57, 58, 81, 89]

Der mTOR Inhibitor Everolimus ist ein Immunsuppressivum. In einer Phase-III-Studie konnte unter Einsatz dieses Medikaments bei einem Drittel der Patienten eine Volumenreduktion der SEGAs um mehr als 50% beobachtet werden [29].

Die Prävalenz-Angaben der TSC Erkrankung schwanken zwischen 6,9 - 10,6: 100.000. Damit ist die TSC eine seltene Erkrankung (wenn auch eine Häufige unter den Seltenen) [62, 68, 85, 102]. Zudem zählt die TSC zu den seltenen Krankheiten, da sie „lebensbedrohend ist oder eine chronische Invalidität nach sich zieht und ... [da] nicht mehr als fünf von zehntausend Personen betroffen sind“ [26].

Diese Tatsache ist der essenzielle Grund, warum diese Studie durchgeführt wurde: Durch Daten einer multizentrischen Datenbank sollten repräsentativere Aussagen über die Charakteristika eines epileptologisch genau phänotypisierten Kollektivs getroffen werden können [16, 106].

## **1.2 Aufgabenstellung**

Es sollte ein größeres durch Video-Elektroenzephalografie (EEG) Monitoring epileptologisch genau phänotypisiertes Kollektiv von TSC Patienten mit Epilepsie retrospektiv beschrieben werden, um die Charakteristika der vorliegenden Epilepsien klarer zu beschreiben und die Erfolge der konservativen und chirurgischen Therapie zu vergleichen.

Da die TSC zu den seltenen Syndromen gehört, gibt es derzeit noch nicht viele Studien der Erkrankung mit einem größeren Studienkollektiv. Die vorliegende Arbeit liefert nicht nur eine Kollektivbeschreibung, sondern ermöglicht durch die eingesetzte Datenbank EpiSurgeDat eine Zentren überschreitende Zusammenarbeit. So soll kooperative multizentrische Forschung ermöglicht werden. Dadurch könnte auch ein seltenes Syndrom wie die TSC genauer charakterisiert und erforscht werden.

Der Übersichtlichkeit wegen wurden im Folgenden Patientinnen und Patienten mit der Erkrankung TSC als „Patient“ bezeichnet.

## **1.3 Gründe für die Einführung einer Datenbank für seltene Epilepsie-assoziierte Syndrome**

Ein wesentlicher Teil dieser Arbeit bestand in der Überarbeitung und Weiterentwicklung der Online-Datenbank EpiSurgeDat der AG-Epilepsiechirurgie. In dieser Datenbank sollten seltene mit Epilepsie einhergehende Erkrankungen multizentrisch erfasst werden, um diese in ihren Erscheinungsformen detailliert beschreiben zu können.

In einer Konferenz vom 02.02.2007 hatte die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und Epilepsitherapie e.V. (AG Epilepsiechirurgie) entschieden, eine Datenbank ins Leben zu rufen, in die ein sogenannter Minimal-Dataset (siehe Anhang) integriert werden sollte sowie für Unterprojekte krankheitsspezifische Daten erhoben werden sollten.



Die aktuelle Datenlage über die TSC lässt noch viele Fragen offen. So ist noch nicht hinreichend geklärt, welche Prädiktoren es für ein günstiges postoperatives Ergebnis bei TSC gibt. Mit der ersten Auswertung dieser Studie wurde das Patientenkollektiv lediglich beschrieben. Mögliche Einflussfaktoren könnten auf der Grundlage der gesammelten Daten durch prospektive Studien untersucht werden.

Die Datenbank ist in Englisch gehalten, damit auch Zentren außerhalb des deutschsprachigen Raumes diese nutzen können.

## **2. Patienten und Methoden**

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Es sollten Patienten beschrieben werden, die besonders valide Daten liefern. Aus diesem Grund wurden Patienten in diese Studie aufgenommen, die wegen ihrer Erkrankung ein Krankenhaus aufsuchten und sowohl mittels Video-EEG Monitoring untersucht, als auch behandelt worden sind. Bei diesen waren eine genaue Beschreibung der klinischen Erscheinungsbilder der Anfälle, sowie eine Lokalisation der Anfallsursprungszonen gegeben.

Es wurden männliche und weibliche Patienten jeden Alters in die Studie eingeschlossen.

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten hatten die Diagnose TSC nach den Kriterien nach Roach et al. 2004 [76] (siehe Anhang) und wiesen eine symptomatische Epilepsie auf. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg am 21.07.2011 (siehe Anhang) als unbedenklich eingestuft.

Nach Aufbau der Datenbank wurden weitere Zentren rekrutiert.

Ein Austritt aus der Studie war ohne Begründung jederzeit möglich. In diesem Falle war vorgesehen, die bereits erhobenen Daten nicht weiter zu vervollständigen. Bei entsprechendem Patientenwunsch bestand die Möglichkeit, zusätzliche Daten aus der Datenbank zu löschen und bei einer Auswertung nicht zu berücksichtigen. Ein nachträglicher Austritt aus der Studie wurde von keinem Patienten gewünscht.

### **2.2 Studiendesign**

Diese Studie war eine nicht-interventionelle, unkontrollierte und deskriptive Kohortenstudie. Es wurden retrospektiv Daten erhoben und es wurde eine definierte Bevölkerungsgruppe, TSC Patienten mit Epilepsie, analysiert.

Das Patientenkollektiv stammte aus mehreren Epilepsiezentren. Dabei wurden diagnostische, sozioökonomische, neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Angaben über den Krankheitsverlauf auf Einzelpatientenebene erfasst.

Die Datenbank ist modular gestaltet, so dass mit ihr unterschiedliche Studien über seltene Syndrome mit Epilepsie durchgeführt werden könnten.

### **2.3 Stand der Wissenschaft**

Als Inspiration dieser Studie diente die bisher größte Fall-Studie zur Epilepsie bei TSC Patienten aus Amerika von Chu-Shore et al., 2010. Bei den 291 untersuchten Patienten wurde eine hohe Rate (85,2%) an Patienten festgestellt, die unter Epilepsie litten [15]. Eine weitere Studie mit über 70 Patienten aus den USA, Kanada und Frankreich von Madhavan et al. 2007 beschrieb zusätzlich einige Parameter, die mit dem Ergebnis nach Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs korrelieren. Hierzu zählten als negative Faktoren ein niedriges Alter bei Beginn der Epilepsie, das Auftreten von Blitz-Nick-Salaam (BNS) Anfällen, eine kognitive Behinderung, der Nachweis beidseitiger epilepsietypischer Aktivitäten im EEG während und zwischen den Anfällen, sowie eine unvollständige Entfernung von Tuber-Gewebe nach der Operation [59].

Die Datenbank EpiSurgeDat beinhaltet Daten, die durch Video-EEG Monitoring erfasst wurden. Ziel dieser Studie war es, im deutschsprachigen Raum Zentren mit TSC Patienten zu motivieren, ihre Daten in die Datenbank einzutragen.

Diese erweiterte Datenbank sollte unter anderem zeigen

- wie viele der Patienten einem Monitoring unterzogen wurden
- wie viele und genau welche von diesen operiert wurden
- welchen Einfluss die epilepsiechirurgische Therapie auf Lebensqualität und Anfallsfrequenz hatten.

Somit wurde die Grundlage für weitere Studien gelegt, prädiktive Faktoren zu ermitteln und zu erkennen, welche Parameter einer Therapie, sei es operativ oder konservativ, das Ergebnis der Behandlung beeinflussen könnten.

Als Werkzeug zur Verwirklichung der Datensammlung wurde eine Internet-basierende Datenbank verwendet.

### **2.3.1 Aufbau der Datenbank**

Die Multizentrische Epilepsiechirurgische Datenbank (EpiSurgeDat) der AG Epilepsiechirurgie ist online basiert. Das heißt, dass auf die komplette Datenbank von jedem Computer mit Internetzugang, egal mit welchem Browser, zugegriffen werden kann. Die verwendete Datenbank wurde mit der Software SecuTrial® aufgebaut. Diese Software wurde 2007 mit einem positiven Gutachten von der Ethikkommission der Philipps Universität Marburg bewertet und wurde von der Philipps Universität Marburg bereits für andere Projekte, wie zum Beispiel dem Kompetenznetz Parkinson genutzt [22]. Die Erfassung der Daten wurde mit einer elektronischen Signatur versehen, so dass jeder Schritt nachverfolgt werden kann. Dadurch wurde einem Missbrauch durch Dritte vorgebeugt. Das System registriert ungültige und veränderte Aufzeichnungen. Die Daten wurden archiviert, sind wiederauffindbar, können ausgedruckt und angezeigt werden. Auch nach Abschluss der Studie wurden die Daten langfristig gesichert, es sei denn auf Wunsch der Patienten sollten Datensätze entfernt werden [64].

In dem zertifizierten System existieren hohe Sicherheitsstandards. So wird zum Beispiel jeder Schritt der Benutzer dokumentiert. Missbrauch oder Probleme von Benutzern können zurückverfolgt und aufgerufen werden.

Der Aufbau der Datenbank ist modular konzipiert. Es gibt ein Hauptprojekt, das Register und mehrere Unterprojekte. Bei jedem neu angelegten Projekt können Module frei zusammengesetzt werden. Das Register ist ein Pflichtmodul, das integriert werden muss.

Im Register werden logistische Informationen hinterlegt. So werden hier die Daten erfasst, wann der Patient die Einverständniserklärungen zur Erfassung seiner Daten

unterschrieben hat. Des Weiteren kann im Register eingesehen werden, ob der Patient sein Einverständnis gegeben hat, an anderen Unterprojekten der Datenbank teilzunehmen. Daneben wird im Register das Geburtsdatum im Format Monat/Jahr und das Geschlecht erfasst. Schließlich kann im Register das Ausscheiden eines Patienten registriert werden. Die Gründe für das Ausscheiden aus der Datenbank können unterschiedlich sein. So kann jeder Patient, der nicht wünscht, dass Daten über ihn erfasst werden, ohne Begründung aus der Studie zurücktreten. In einem Todesfall kann dies auch im Register vermerkt werden.

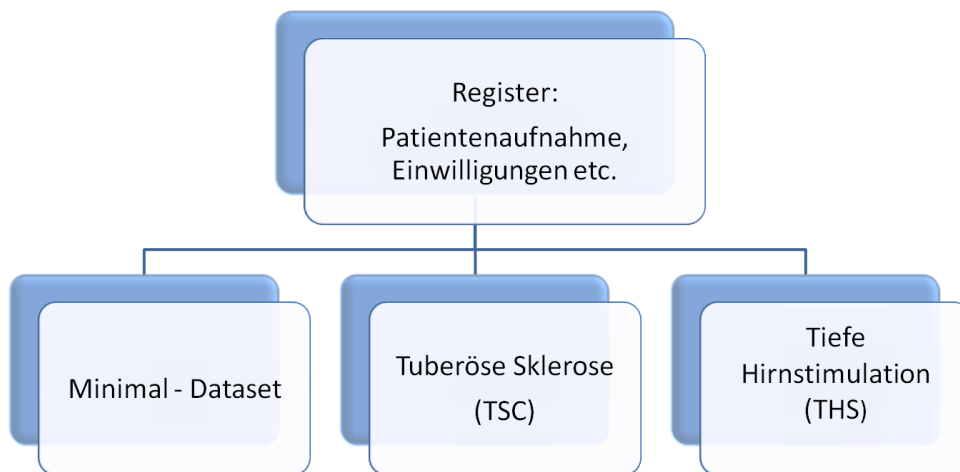
Im Rahmen dieser Studie wurde ein Fragenkatalog für die TSC entwickelt und implementiert. Ein weiterer Fragenkatalog ist auf Grundlage des TSC Fragenkataloges bereits konstruiert worden. Bei diesem zweiten Projekt wurde ein Modul entwickelt, das speziell Fragen zu Patienten mit der Behandlung einer Tiefenhirnstimulation (THS) beinhaltet.

Die Unterprojekte der Datenbank bestehen zurzeit aus folgenden Projekten:

- Minimal-Dataset: Das Minimal-Dataset für die Epilepsiechirurgische Datenbank wurde auf der Minimal-Dataset Konferenz der Arbeitsgemeinschaft am 02.02.2007 beschlossen. Auf dieser Sitzung wurden die Grundkriterien festgelegt, welche bei allen zukünftigen Projekten erfasst werden sollten. Somit dient das Minima-Dataset als Grundlage für die Datenerfassung, muss aber nicht zwingend abgefragt werden. Folglich kann bei gesonderten Fragestellungen dieses Modul, wie jedes andere auch, für Projekte zugefügt oder weggelassen werden. Das Minimal-Dataset beinhaltet beispielsweise Formulare über die Demografie (Familienstand, Wohnsituation, ...), oder der sozio-wirtschaftliche Status (Schulabschluss, Fahrtüchtigkeit, etc.) [77].
- TSC: Dieses Modul beinhaltet TSC spezifische Fragen, die nicht bei anderen Erkrankungen vorkommen. So werden hier unter anderem die dermatologischen Symptome wie Angiofibrome, White Spots, oder aber auch aus dem Bereich der Neurologie die BNS-Anfälle abgefragt.
- THS: In dem neuesten Modul für die THS-Studie wurden neben implantationstechnischen Fragen der zu implantierenden Elektroden, ein Schwerpunkt auf die Neuropsychologie gelegt. Es sind Formulare entwickelt worden, die den psychologischen Status der Patienten vor und nach der Implantation

erfassen. So werden etwaige Wesensveränderungen analysiert, die durch die Elektroden und deren Stimulation hervorgerufen werden. Erste Therapieerfolge der THS konnten 2010 durch eine randomisierte Einfachblindstudie nachgewiesen werden [28]. Dieses Modul konnte durch die grundlegende Vorarbeit dieser Studie entstehen.

Folgende Grafik soll das Prinzip des modularen Aufbaus verdeutlichen:



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung des modularen Aufbaus der Datenbank

Jeder Patient, der in der Datenbank angelegt wurde, musste zuerst im Register aufgenommen werden. Die Daten wurden pseudonymisiert erhoben und anonymisiert ausgewertet. Die Pseudonymisierung wurde durch die Software EpiSurgeDat automatisch für jeden neu angelegten Patienten generiert und besteht jeweils aus drei Ziffern und drei Zahlen nach dem Schema abc123. Durch die Pseudonymisierung konnte eine Schlüsselliste erstellt werden, wodurch für jeden Patienten sein individuelles Pseudonym zugeordnet werden konnte. Diese Schlüsselliste wurde in dem entsprechenden Zentrum verwahrt und ist für niemanden, außer dem zuständigen Prüfarzt zugänglich. Bestünde der Wunsch eines Patienten, könnte dieser auch Einsicht in seine Daten erhalten.

Danach konnte in dem Datensatz des Patienten mittels Pseudonym ein Unterprojekt angelegt werden. Diese Unterprojekte können aus den unterschiedlichen vorhandenen Modulen zusammengesetzt werden. So besteht das TSC Projekt aus dem Minimal-

Dataset-Modul und dem TSC-Modul. Bei einer Eingabe wurden alle Formulare aus dem Minimal-Dataset-Modul und dem TSC-Modul abgefragt.

Durch die Integrierung der Module durch SecuTrial® erschien dem Betrachter ein einheitliches Bild und die verschiedenen Module waren optisch und während der Bearbeitung nicht als Einzelprojekte zu erkennen.

Die Daten wurden anonymisiert ausgewertet. Es wurde sich an die Definition der „Anonymisierung“ und „Pseudonymisierung“ des Bundesdatenschutzes §3 Absatz 6 gehalten [9].

In einem zukünftigen Projekt könnten nun theoretisch die Module des Minimal Dataset, TSC und THS miteinander kombiniert und abgefragt werden, falls dafür eine zielführende Fragestellung bestehen sollte. Bei Bedarf wäre es auch möglich, die Datenbank mit weiteren Modulen zu erweitern und die Module beliebig miteinander zu verknüpfen, um neue Projekte zu erstellen.

### **2.3.2 Erweiterung des Fragenkatalogs für die Datenbank**

Die Studie von Jansen et al. 2007 beschrieb, dass es mit folgenden Kriterien gut gelinge, eine TSC zu beschreiben: Beginn der Anfallssymptomatik, Dauer der Epilepsie, Alter bei epilepsiechirurgischen Eingriff, sowie Typ des Eingriffes, Anfallstyp, geistige Behinderung, ictale und interiktale EEG Veränderungen, Auswertung eines invasiven EEGs, CT/Magnetresonanztomografie (MRT) Aufnahmen, Positronenemissionstomografien und Einzelphotonen-Emissionscomputertomografien [40]. Diese Ergebnisse spielten eine entscheidende Rolle bei der Weiterentwicklung der Formulare der Datenbank, um die Patienten, beziehungsweise die Erkrankung zu charakterisieren.

Aus dem oben genannten Minimal Dataset wurden Formularen und Formularfamilien aufgebaut und in die Datenbank integriert. Diese bildeten das Grund-Modul, welches bei jeder folgenden Epilepsiestudie sinnvoll implementiert werden könnte.

Zusätzlich wurden spezifische TSC Formulare formuliert und gestaltet. Diese richteten sich nach den bekannten Symptomen der TSC.

### **2.3.3 Zertifizierte Eingabe in die Datenbank**

Für die Datenbank-Eingabe waren die Teilnehmer an einer circa einstündigen Schulung zur Handhabung der Software verpflichtet worden. Danach wurde ein Teilnehmerantrag ausgefüllt und per FAX an den Studienkoordinator zurückgesandt. Nun wurde von dem Studienkoordinator der Übungspatient, welcher von jedem Teilnehmer auf einem Testserver angelegt wurde, überprüft. Sobald bei der Dateneingabe und Durchführung der Studie keine Fragen mehr offen waren, wurde der Antrag zur Projektteilnahme bewilligt und an den technischen Leiter weiter geleitet. Dann wurden Konten für die Prüfarzte auf dem produktiven Server für den Beginn der Dateneingabe freigeschaltet. So wurde eine Sicherheit in der Benutzung der Datenbank gewährleistet. Zusätzlich wurde jedes teilnehmende Zentrum in der Datenbank angelegt, in der die teilnehmenden Prüfarzte registriert wurden.

## **2.4 Beginn der Umsetzung der Studie**

Der Studienbeginn war das erste Quartal 2012. Die Projektplanung entstand 2007 mit dem Beschluss der AG Epilepsiechirurgie, eine eigene Datenbank zur Erfassung von Daten seltener Syndrome zu entwickeln. Die TSC Studie war das erste Projekt dieser Datenbank, das zweite war das der Tiefenhirnstimulation.

## **2.5 Rekrutierung von Zentren**

Um Zentren für die Teilnahme an dieser Datenbank zu motivieren, wurden auf Kongressen der Arbeitsgemeinschaft Präsentationen gehalten (zum Beispiel am TS-Zentren Treffen 24.02.2012 in Frankfurt, auf der Tagung des Deutsch-Österreichisch-



Schweizer Arbeitskreises Epilepsie vom 13. bis 15. September 2012 in Neusiedl / See oder auf dem 1. Korker Tuberöse Sklerose-Symposium in Kehl-Kork am 19. und 20.10.12). Des Weiteren wurden sämtliche Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft kontaktiert und auf das Projekt sowie auf die Rahmenbedingungen aufmerksam gemacht.

Die Resonanz auf dieses Projekt fiel differenziert aus. Teils wurde die Idee einer gemeinsamen Datenbank positiv aufgenommen, teils eher verhalten. Insgesamt fiel die Rückmeldequote gering aus: für 13 Zentren wurden nach Interessensbekundung Ethikanträge formuliert und in den entsprechenden Kommissionen eingereicht (Berlin, Bonn, Freiburg, Gießen, Göttingen, Greifswald, Hamburg, Kiel, Kork, Magdeburg, Regensburg, Salzburg und Tübingen). In den Städten Greifswald, Kork, Berlin, Hamburg, Kiel, Regensburg, Freiburg und Tübingen wurden positive Voten der jeweiligen Ethikkommissionen erreicht sowie die einstündige private Schulung der potenziellen Prüfarzte für die Software durchgeführt. Eingaben reeller Daten erfolgten neben Marburg aber nur in den Städten Kork und Freiburg.

### **2.5.1 Schulungen der Zentrumsmitglieder**

Eine Schulung für die Handhabung der Datenbank war Pflicht, um Patientendaten in die produktive Version der Datenbank einzugeben. Jeder Teilnehmer erhielt eine Einführung zur Benutzung und Regeln der Datenbank. Erst dann konnte das Antragsformular akzeptiert werden und der entsprechende Benutzer für die produktiver Version frei geschaltet werden.

Die zentrale Organisation aus Marburg erlaubte aus zeitlichen Gründen nicht, jedes Zentrum einzeln zu besuchen und eine Betreuung vor Ort zu gewährleisten. Aus diesem Grunde wurde eine PowerPoint Präsentation erstellt, die die Datenbank erklärte.

Um eine Schulung von Marburg aus zu organisieren, wurden online Treffen mit der Software GoToMeeting® arrangiert. Mit dieser Software war es möglich den eigenen Bildschirm auf den der Teilnehmer zu projizieren. Gleichzeitig konnte von dem eigenen Computer mit einem Mikrophon das Gesagte übertragen werden. Der Empfänger brauchte für diese Kontaktmöglichkeit einen internetfähigen Computer und ein

Mikrofon, sowie einen Lautsprecher. Waren Mikrofon oder Lautsprecher nicht vorhanden, was bei den Schulungen häufig der Fall gewesen war, konnte der akustische Input auch via Telefon entgegengenommen werden.

Die Schulung war wie folgt aufgebaut:

Der Initiator startete das Programm und danach eine Sitzung. Nun war die Sitzung aktiv. Über einen entsprechenden Button konnten die individuellen Sitzungsdaten abgerufen werden und damit weitere Teilnehmer eingeladen werden. Die Teilnehmer erhielten via E-Mail eine Einladung, an der Sitzung teilzunehmen. Folgten die Teilnehmer dem Link in der Mail, gelangten sie auf die Homepage von GoToMeeting®, von wo aus automatisch die Installation des Programmes erfolgte. War das Programm installiert, loggte es sich mit den Einladungsdaten ein und die Verbindung zum Initiator war erfolgt. Dem Teilnehmer wurde nun zusätzlich eine Telefonnummer angezeigt, die er kostenfrei anrufen konnte, um per Telefon an der Sitzung aktiv teilzunehmen.

Bis auf einen Fall konnten alle Schulungen ohne Probleme durchgeführt werden. Bei einem Zentrum war das hauseigene Sicherheitssystem des Klinikums so hoch eingestellt, dass eine Verbindung unmöglich war. So musste über Telefon die wichtigsten Eigenschaften erklärt werden. Jeder Teilnehmer erhielt nach der Schulung die PowerPoint Präsentation der Schulung als pdf-Datei (siehe Anhang) und mit ausführlichen Erklärungen zugeschickt. So war gewährleistet, dass zu jeder Zeit Fragen nachgelesen werden konnten. Natürlich war es auch möglich, den Organisator der Schulungen direkt zu kontaktieren. So konnte auch der Teilnehmer mit den überdurchschnittlich hohen Sicherheitsstandards zufriedenstellend beraten werden.

## **2.5.2 Erstellungen und Einreichungen der Ethikanträge für die verschiedenen Ethikkommissionen**

Diese Studie wurde am 21.07.2011 von der Marburger Ethikkommission mit einem positiven Ethikvotum bewertet. Dieses Votum galt allerdings nur lokal. Andere Zentren, die an der Studie EpiSurgeDat teilnahmen, mussten den dortigen Ethikkommissionen einen Folgeethikantrag einreichen.

Die Organisation den jeweiligen Zentren zu überlassen, stellte sich als taktisch unklug heraus. Viele Leiter der Zentren fühlten sich nicht verantwortlich und leiteten keine weiteren Schritte zur Verwirklichung eines Antrages in die Wege. So wurden wertvolle Monate mit Warten von beiden Seiten vergeudet. Diese Schwierigkeiten und Kommunikationsprobleme verzögerten das flüssige Ausbauen des Netzwerkes von der AG Prächirurgie.

Um die Ethikanträge der anderen Zentren, die ihre Teilnahme zugesagt hatten, besser leiten zu können, wurde die Durchführung und Organisation nach einem Jahr nach Marburg gelegt. Diese zentrale Organisation ermöglichte es, eine bessere Übersicht des Entwicklungsstandes, sowie eine Kommunikationsbasis zur Verfügung zu haben.

Ein weiteres Hindernis bei der Beantragung von Ethikanträgen an den verschiedenen Ethikkommissionen der Länder war, dass jedes Land eigene Vorschriften bezüglich der Formalitäten besaß. Die Anforderungen variierten stark. Obwohl es sich bei der Datenbank um ein epidemiologisches Projekt handelte, welches rein retrospektiv Daten erhob und die Studie somit weder unter das Arzneimittelgesetz, noch unter das Medizinproduktegesetz fiel, musste stellenweise ein komplett neuer Antrag erstellt werden. Die Ärztekammer Bayern hingegen fiel positiv kulant auf, die die Datenbank als schon von Marburg ausreichend begutachtete Studie bewertete und keine weiteren Unterlagen forderte.

Um die Zentren Kehl-Kork und Freiburg zusammen zu führen, wurden der Ärztekammer Baden-Württemberg die erforderlichen Unterlagen überreicht.

Die Ethikkommission aus Göttingen-Rotenburg (Wümme) forderte nach Einreichen der Unterlagen noch weitere Korrekturen. Durch eine Summierung von Zufällen und bürokratischen Hindernissen, wurde der Organisator aus Marburg darüber nicht direkt kontaktiert. Nach Überarbeitung sämtlicher Unterlagen gemäß den Ansprüchen von der Ethikkommission aus Göttingen-Rotenburg, verstrich für den dortigen Prüfarzt zu viel Zeit, er nahm die Zusage seiner Teilnahme an dem Projekt wieder zurück.

### **2.5.3 Ergänzung des Marburger Ethikantrages**

Im Laufe der Studie entstand die Überlegung, die Studie auf Kinder unter zehn Jahren auszuweiten. Hierzu wurde eine Patienteneinverständniserklärung für Kinder 6-9 Jahren, die schon lesen und Gelesenes verstehen können, in altersentsprechender Sprache entwickelt. Zusätzlich wurde eine Patienteneinverständniserklärung für Eltern verfasst. Somit sollten Eltern von Kindern unter sechs Jahren, von Älteren, denen es weder möglich war, einen Text zu lesen noch zu verstehen, oder Jugendliche die noch nicht vollmündig waren, im angemessenen Ausmaß informiert werden. Diesem Anliegen kam die Ethikkommission der Philipps Universität Marburg nach und nahm die eingereichten Informations- und Einwilligungsschriften am 05.07.2013 in das positive Ethikkommissionsvotum vom 21.07.2011 auf (siehe Anhang).

### **2.6 Auswertung der in die Datenbank eingetragenen Daten**

Die Auswertung der Daten erfolgte anonymisiert. Sämtliche Berechnungen und Grafiken wurden mit dem Programm Excel 2010 erstellt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Antworten der Ethikkommissionen auf die Beantragung der Bearbeitung der eingereichten Ethikanträgen**

Diese Inauguraldissertation besteht aus zwei Teilen.

Zum einen wurde die Datenbank EpiSurgeDat für seltene Syndrome für die Arbeitsgemeinschaft ausgebaut und funktionstüchtig gemacht. So können nun die angelegten Projekte TSC und TSH fortgeführt werden. Weitere Projekte können auf diese Basis aufgebaut werden.

Folgende Ethikkommissionen haben sich neben der der Philipp Universität Marburg ihr positives Votum ausgesprochen, beziehungsweise hatten keine ethischen Bedenken. Diese Schreiben liegen dem Sekretariat von Herrn Prof. Dr. F. Rosenow im Original vor (und siehe Anhang):

Kehl-Kork, Hamburg, Greifswald, Berlin Charité, Kiel, Regensburg, Freiburg, Tübingen

Diese Installation der Organisationsstrukturen wird weiteren Projekten helfen, mit geringerem Zeitaufwand gezielten Fragestellungen nachzugehen.

Zum anderen konnte das Patientenkollektiv der TSC Patienten der folgenden Zentren näher beschrieben werden, da hier bereits Daten eingetragen wurden: Marburg, Kehl-Kork, Freiburg.

#### **3.2 Grunddaten für die statistische Analyse**

Es wurden insgesamt 27 Patienten in die Studie aufgenommen (9 weiblich, 18 männlich). 1 Patient, der bereits in der Datenbank erfasst wurde, musste für die

Auswertung ausgeschlossen werden, da die Diagnose „Epilepsie“ nicht bestätigt werden konnte. Es liegen somit Datensätze von insgesamt 28 Patienten in der Datenbank vor.

Alle statistischen Analysen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Microsoft Excel 2010“ der Microsoft Corporation für Windows7 ausgewertet.

### **3.3 Demografische Ergebnisse**

In dem Kapitel Demografie wurden folgende Merkmale erfasst:

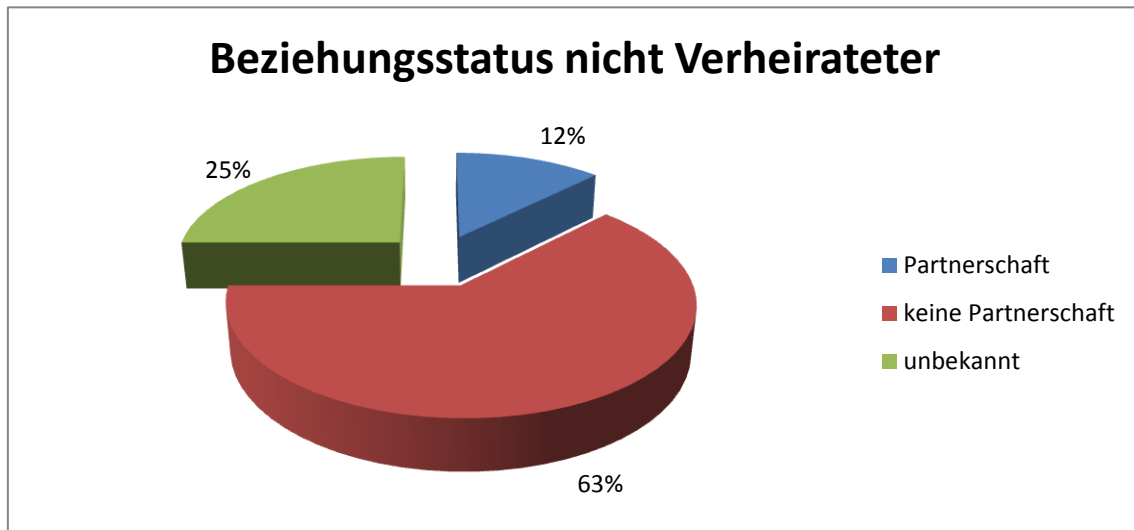
Die Geschlechterverteilung betrug 33% ( $n = 9$ ) weibliche und 67% ( $n = 18$ ) männliche Patienten.

Das Alter der untersuchten Probanden wies eine Spanne von 0-46 Jahren mit einem Mittelwert von 13,7, beziehungsweise einem Median von 13 Jahren auf.

Mit dem Eintritt in das 16. Lebensjahr erlangt man in Deutschland die Ehemündigkeit. Mit diesem Kriterium wurde für die Datenbank bei der Auswertung mit den vorhandenen Daten gefiltert, wie viele Patienten, die 16 Jahre oder älter und nicht verheiratet waren, in einer Beziehung lebten.

Bei den Patienten wurde der Ehestatus der über 16-jährigen erhoben. Dies ergab bei einer Anzahl von 11 Patienten eine Eherate von 27% ( $n = 3$ ).

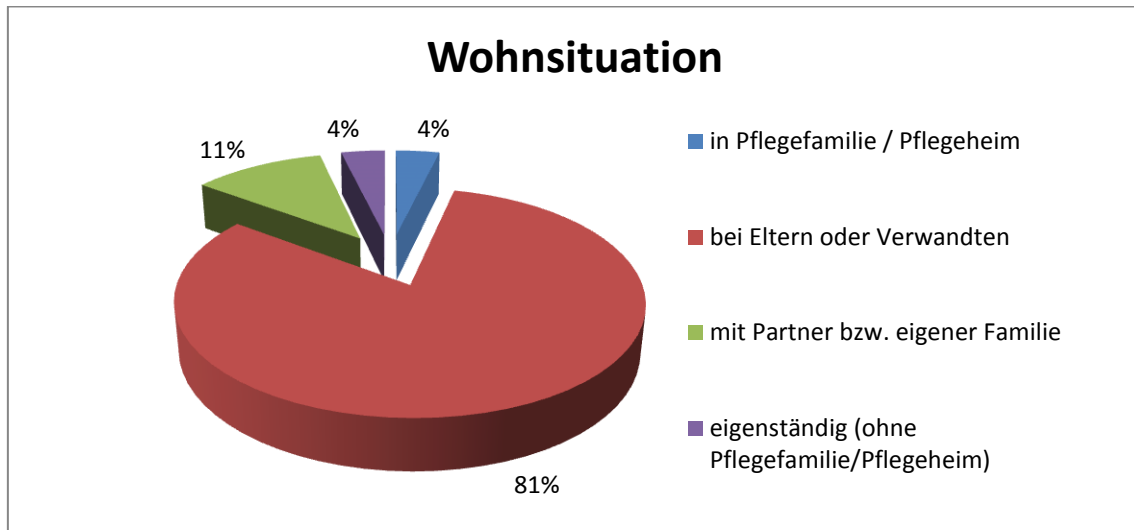
Patienten, die das sechzehnte Lebensjahr abgeschlossen hatten und in keiner ehelichen Gemeinschaft lebten ( $n = 8$ ), lebten zu 12% ( $n = 1$ ) in einer Partnerschaft, in 63% ( $n = 5$ ) in keiner Partnerschaft und 25% ( $n = 2$ ) konnte keine Aussage über eine Partnerschaft getroffen werden.



**Abbildung 2:** Beziehungsstatus der TSC Patienten, welche nicht verheiratet waren und das 16te Lebensjahr abgeschlossen hatten

Bei dem Thema, ob der Patient Vater oder Mutter eines Kindes war, wurde nach Alter gefiltert. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die das 16te Lebensjahr überschritten hatten. Hier wurde registriert, dass 100% der Patienten über 16 Jahren ( $n = 11$ ) keine Kinder hatten.

Bei der Wohnsituation wurde beobachtet, dass 4% (n = 1) in Pflegeeinrichtungen, 81% (n = 22) mit den Eltern beziehungsweise mit Verwandten, 11% (n = 3) mit einem Partner und/oder eigener Familie und 4% (n = 1) alleine und selbstständig wohnten.

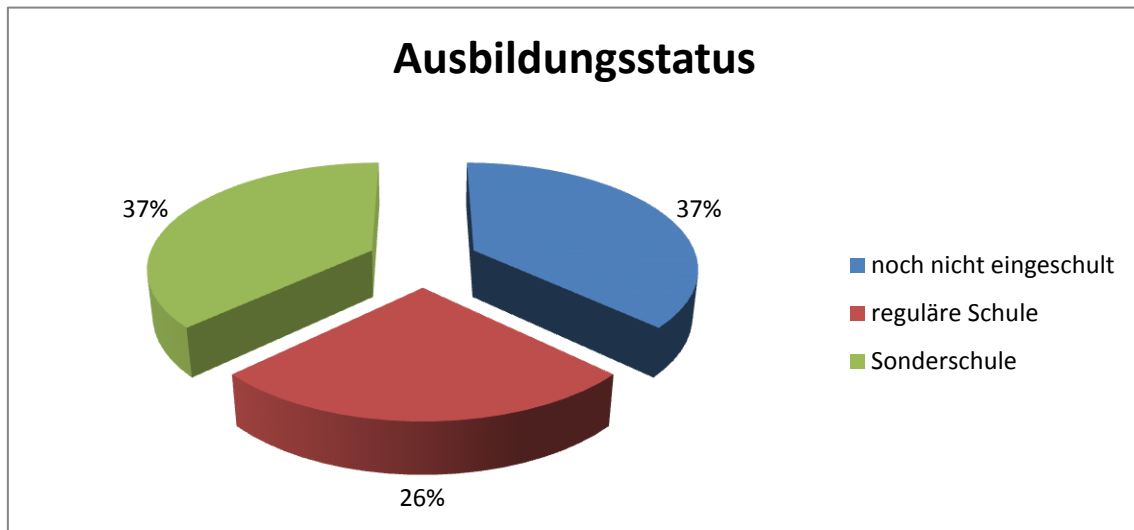


**Abbildung 3:** Wohnsituation der TSC Patienten



### 3.4 Auswertung der Sozioökonomie, Neuropsychologie und Quality of Life

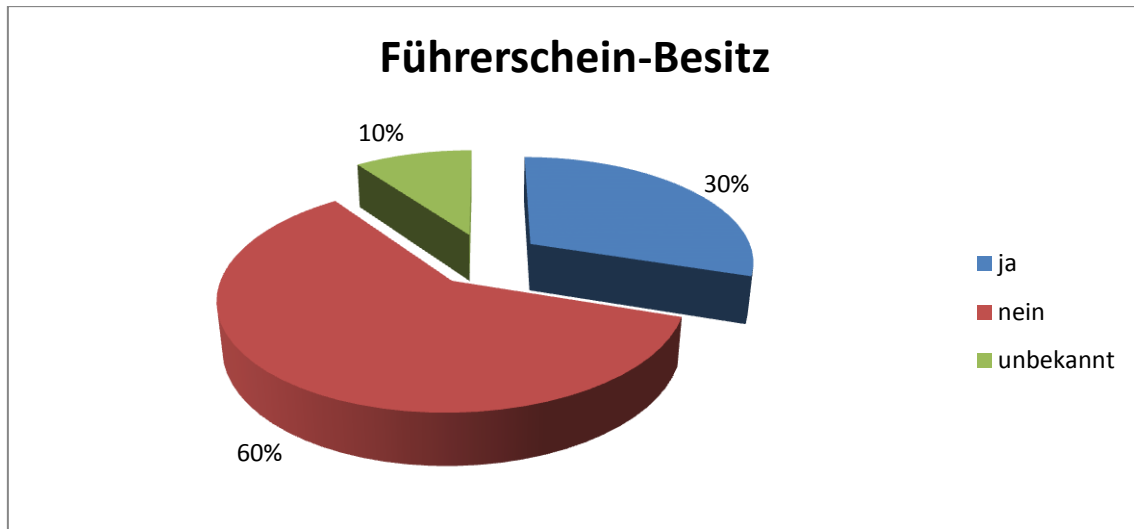
Von den eingeschlossenen Patienten waren 37% ( $n = 10$ ) zu jung, um einen Schulabschluss erlangt zu haben. 26% ( $n = 7$ ) besuchten eine reguläre Schule und 37% ( $n = 10$ ) eine Schule, die für die speziellen Anforderungen für Menschen mit Behinderung gerecht waren.



**Abbildung 4:** Ausbildungsstatus der TSC Patienten

Von den Patienten, die eine Regelschule besuchten ( $n = 7$ ), konnten 57% ( $n = 4$ ) einen Schulabschluss erlangen.

In der Bundesrepublik Deutschland ist das selbstständige Fahren eines Personenkraftwagens mit 18 Jahren gestattet. Aus diesem Grund wurden die Datensätze nach dem Alter gefiltert und für diese Auswertung nur Personen berücksichtigt, die die Volljährigkeit erreicht hatten ( $n = 10$ ). Von diesen besaßen 30% ( $n = 3$ ) einen Führerschein, 60% ( $n = 6$ ) keinen und bei 10% ( $n = 1$ ) war der Besitz eines Führscheines nicht bekannt.

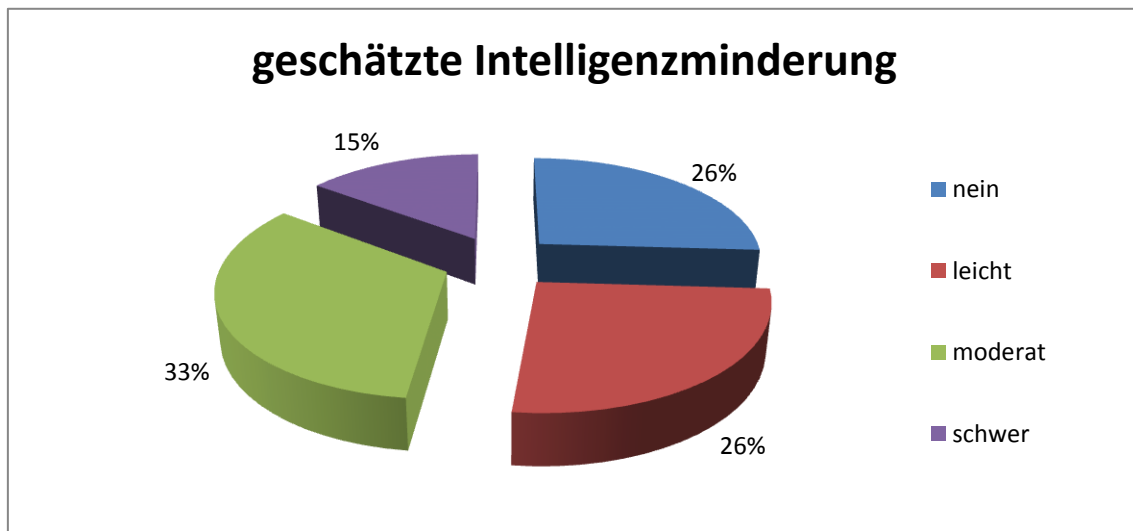


**Abbildung 5:** Rate von volljährigen TSC Patienten mit Führerschein

Von diesen 30%, also drei Patienten, die einen Führerschein erworben hatten, besaß zur Zeit der Auswertung der Daten keiner eine Fahreignung.

Die erhobenen Datensätze wurden bei Betrachtung des Angestelltenverhältnisses erneut nach Volljährigkeit gefiltert. Von den über 18 jährigen Patienten ( $n = 10$ ) waren 40% ( $n = 4$ ) in einer festen Beschäftigung.

Als letzter Punkt des Sozioökonomischen, Neuropsychologischen und Quality of Life Fragenkatalogs wurden die Prüfarzte nach einer subjektiven Einschätzung des Intelligenzquotienten gebeten. Hierbei wurde eine geschätzte Intelligenzminderung im Vergleich zum Durchschnitt für 26% (n = 7) verneint, bei 26% (n = 7) eine leichte Intelligenzminderung, bei 33% (n = 9) eine moderate und bei 15% (n = 4) eine schwere Intelligenzminderung vermutet.

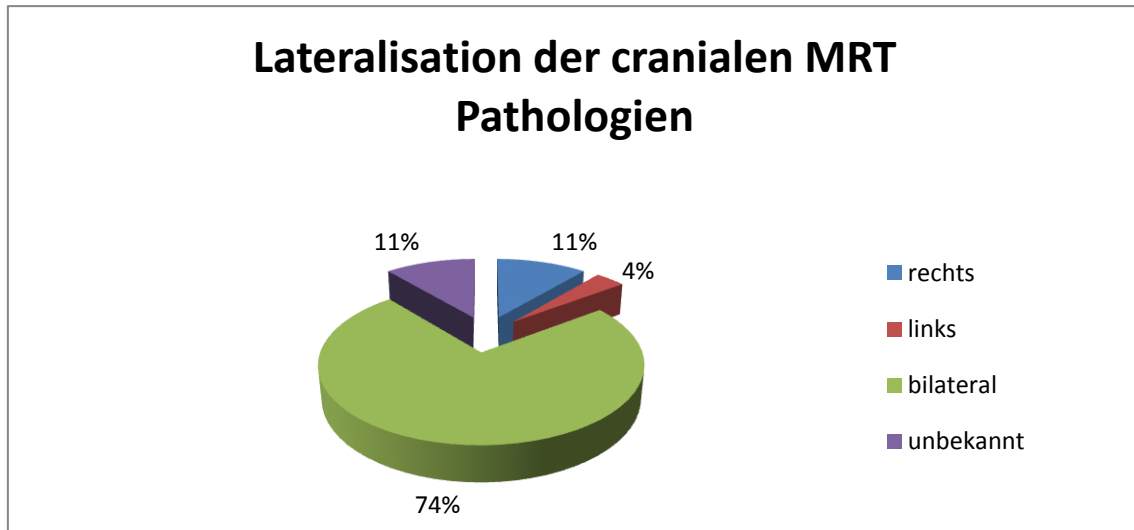


**Abbildung 6:** Subjektive Einschätzung der Untersucher bezüglich einer vorliegenden Intelligenzminderung

### 3.5 Ergebnisse der kraniellen Magnetresonanztomografie (MRT)

Die namensgebenden Tubera des Cortexes können im T2 gewichteten MRT gut dargestellt werden und sind häufig assoziiert mit Epilepsien bei TSC Patienten. Auch sind subependymal kalzifizierte Gliaknoten an den Außenwänden der Seitenventrikel und am Foramen Monroi typisch. Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) sind eine weitere Manifestation der TSC im zentralen Nervensystem (ZNS) und können sowohl langsam als auch schnell wachsen. Schnell wachsende SEGAs sind klinisch besonders relevant, da bei deren Vergrößerung der zerebrospinale Fluss durch das Foramen Monroi behindert werden und zu einem obstruktiven Hydrozephalus führen kann [23, 55, 68].

Von den Patienten wiesen alle ein pathologisches MRT auf. Die Pathologien befanden sich zu 11% (n = 3) rechts, 4% (n = 1) links und zu 74% (n = 20) bilateral. In 11% (n = 3) ließen die Aktdaten keine Rückschlüsse auf eine Lateralisation zu.

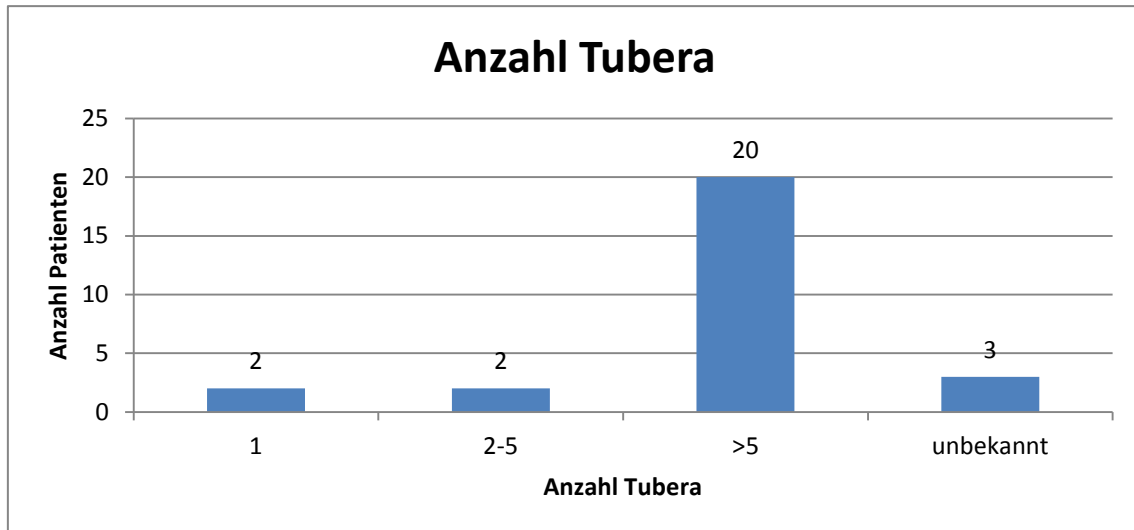


**Abbildung 7:** Lateralisation der kranialen MRT Pathologien bei TSC Patienten

In 4% (n = 1) wurden Hippokampus-Sklerosen nachgewiesen. In 7% (n = 2) wurden die Pathologien als Malformationen gekennzeichnet, in 4% (n = 1) als Neoplasien, 96% (n = 26) als Phakomatosis. Mehrfachnennungen waren möglich.

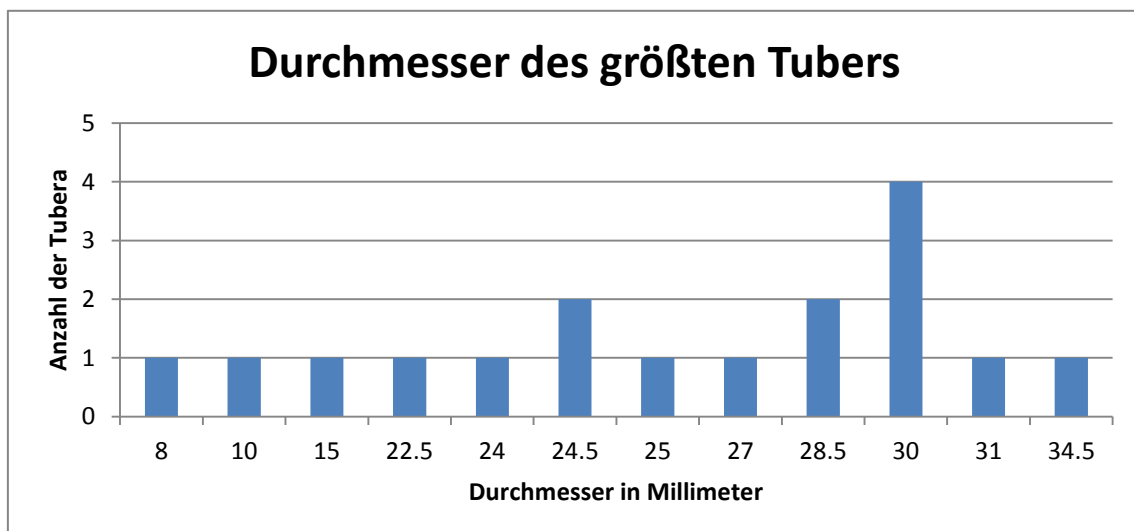
96% (n = 26) der MRT Auffälligkeiten wurden von den behandelnden Ärzten als epileptogen eingestuft.

Tubera waren bei 96% nachweisbar. Davon hatten 2 Patienten einen Tuber, 2 Patienten hatten 2-5 Tubera, 20 Patienten hatten mehr als 5 Tubera und bei drei Patienten war die Anzahl, der Tubera im MRT nicht eruierbar.

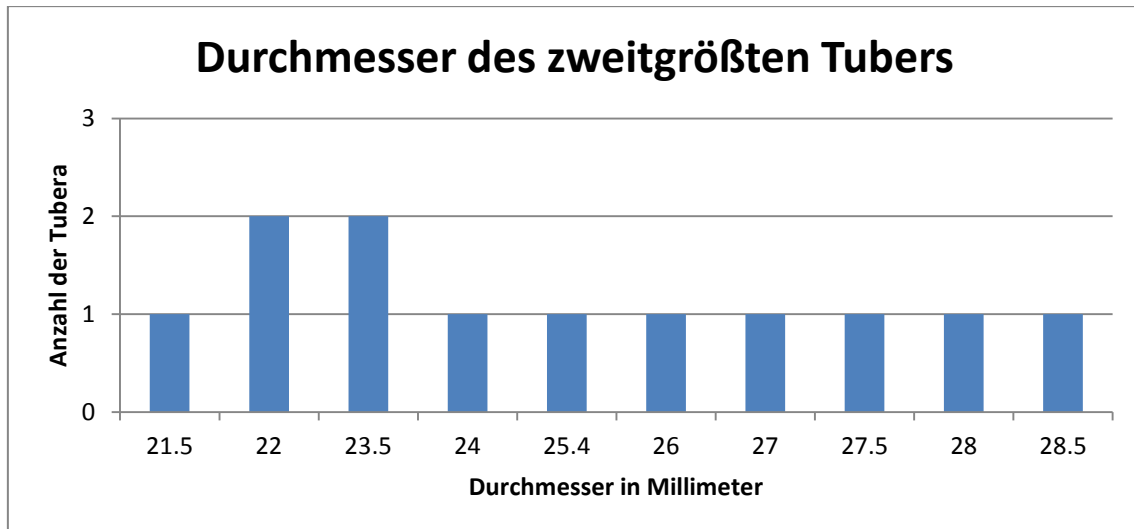


**Abbildung 8:** Anzahl der Tubera im kranialen MRT

Der jeweils größte und zweitgrößte Tuber wurde bei 17 bzw. 12 Patienten gemessen, dabei variierte die Größe des größten Tubers von 8 bis 34,5mm und vom zweitgrößten Tuber von 21,5 - 28,5mm.

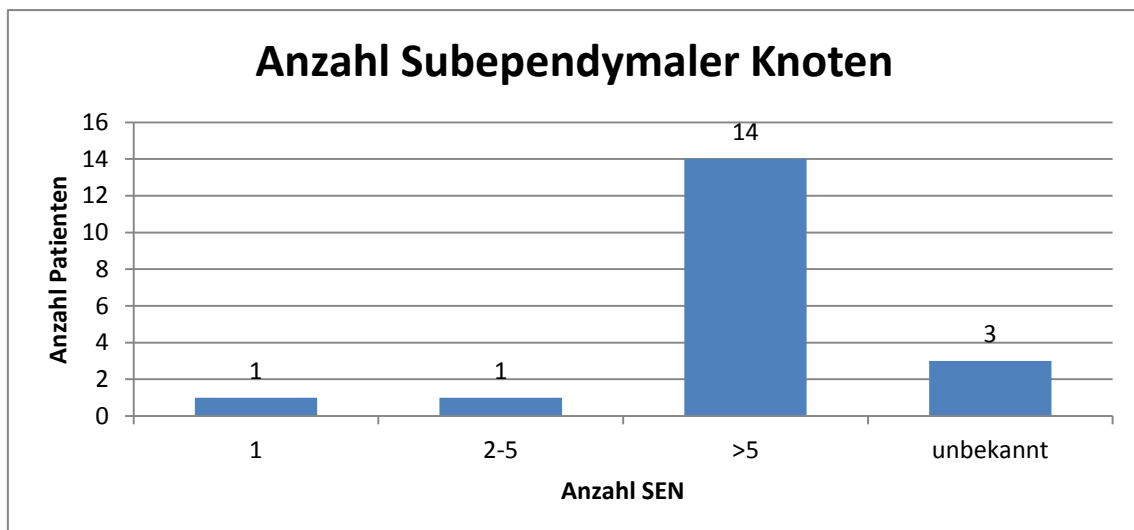


**Abbildung 9:** Durchmesser der jeweils größten gemessen Tubera im kranialen MRT



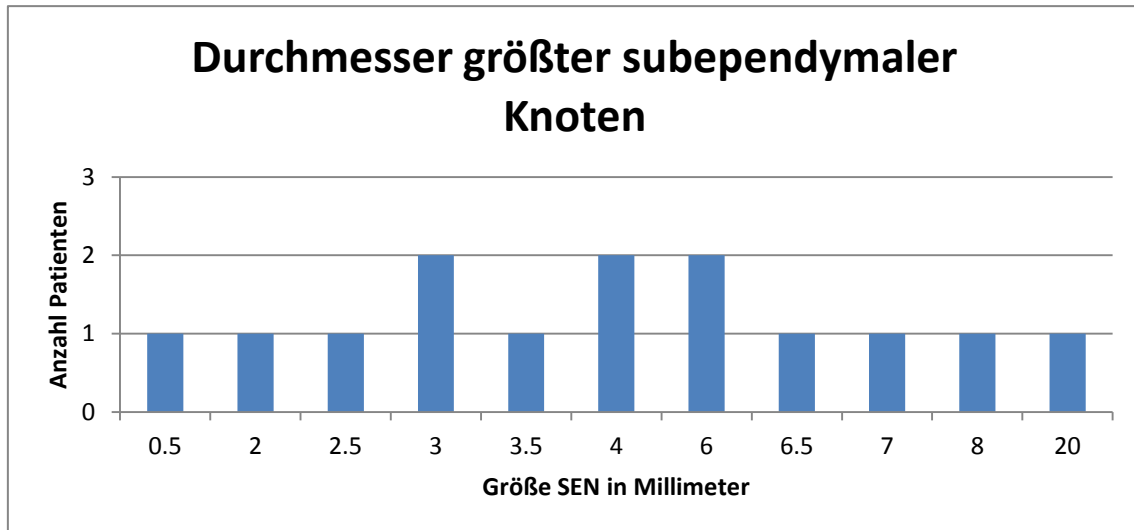
**Abbildung 10:** Durchmesser der jeweils zweitgrößten Tubera, gemessen im kranialen MRT

Subependymale Knoten (SEN) konnten bei 70% (n = 19) im MRT gezeigt werden. Ein Patient wies ein SEN auf, ein Patient 2-5, 14 Patienten mehr als 5 SEN und bei 3 Patienten war die Anzahl der SEN nicht mehr nachzuverfolgen.

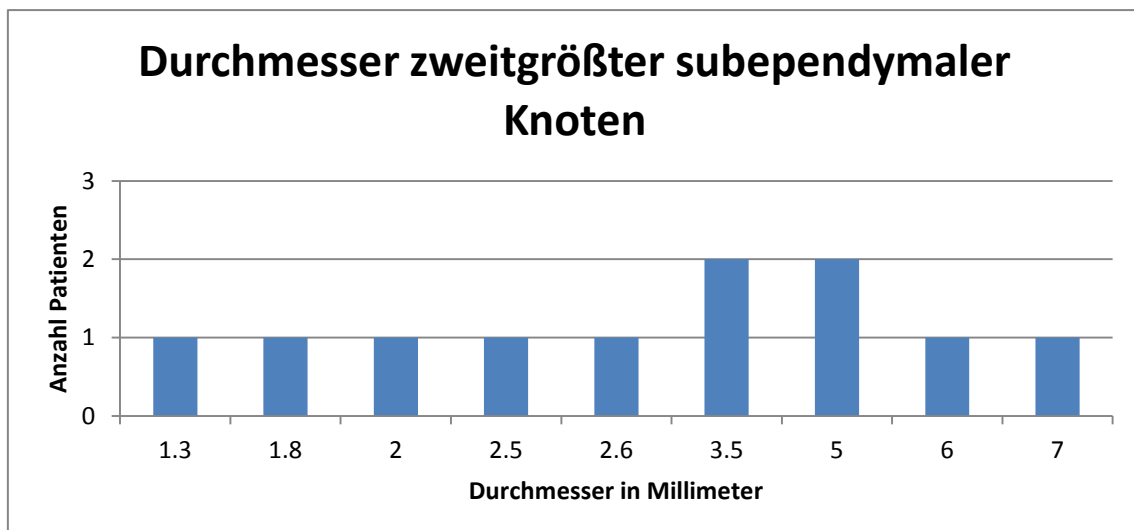


**Abbildung 11:** Anzahl subependymaler Knoten im kranialen MRT

Die Durchmesser der jeweils größten SENs, gemessen von 14 Patienten, variierten zwischen 0,5 bis 20mm, die jeweils zweitgrößten SENs, gemessen von 11 Patienten, variierten in ihrem Durchmesser von 1,3-7mm.



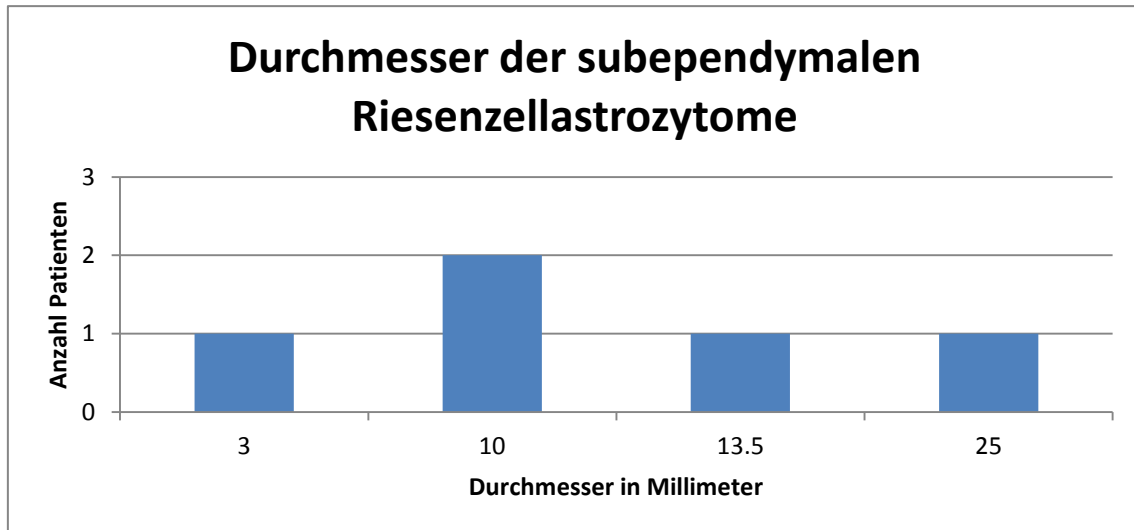
**Abbildung 12:** Durchmesser der jeweils größten subependymaler Knoten im MRT



**Abbildung 13:** Durchmesser der jeweils zweitgrößten subependymaler Knoten im MRT

Subependymale Riesenzellastrozytome (SEGA) wiesen 37% (n = 10) auf, bei 59% (n = 16) konnten keine SEGAs nachgewiesen werden und in 4% (n = 1) war ein Vorliegen weder ein noch ausschließbar. Von den 37% mit nachgewiesenem SEGA

wiesen 90% ( $n = 9$ ) nur ein Subependymales Riesenzellastrozytom auf, bei den restlichen 10% ( $n = 1$ ) war die Anzahl unbekannt. Die Größendurchmesser der SEGAs wurden bei 5 Patienten gemessen und variierten zwischen 3 und 25mm.



**Abbildung 14:** Durchmesser der subependymalen Riesenzellastrozytome, gemessen im MRT der TSC Patienten

### 3.6 Korrelationen der Lage von MRT-Läsion und der angenommenen epileptogenen Zone

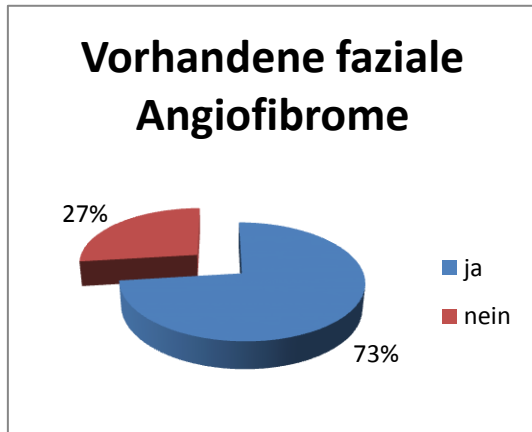
Bei vier Patienten konnte ein Anfall während eines Krankenhaus Aufenthaltes aufgezeichnet werden und im MRT zusätzlich eine epileptogene Läsion nachgewiesen werden, hier wurde in allen 4 Fällen eine Temporallappen Epilepsie (TLE) vermutet.

### 3.7 Extraneural betroffene Organe

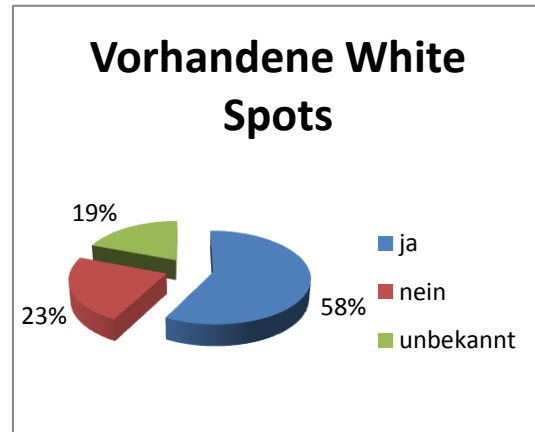
Bei allen Patienten konnte eine Manifestation außerhalb des ZNS beobachtet werden. Bei 96% ( $n = 26$ ) wurden strukturelle Hautveränderungen, bei 22% ( $n = 6$ ) Nierenveränderungen und bei 37% ( $n = 10$ ) Herzveränderungen diagnostiziert.



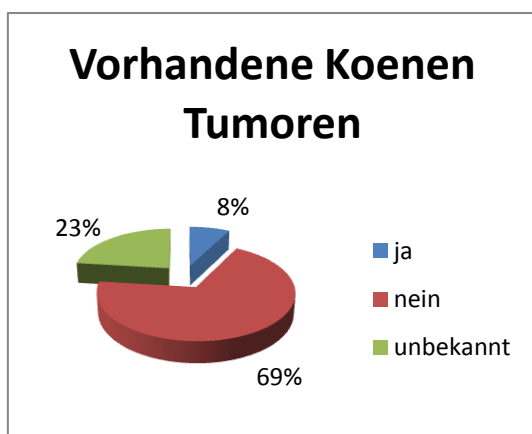
73% (n = 19) der Patienten mit Hauterscheinungen wiesen faziale Angiofibrome auf. Bei 58% konnten White Spots (n = 15) festgestellt werden. Bei 8% (n = 2) wurden Koenen Tumoren gefunden, Shagreen Patches wurden bei 16% (n = 4) festgestellt.



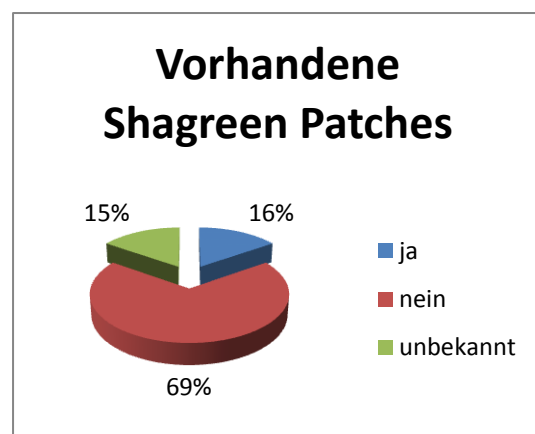
**Abbildung 15:** Relative Verteilung vorhandener fazialer Angiofibrome



**Abbildung 16:** Relative Verteilung vorhandener White Spots

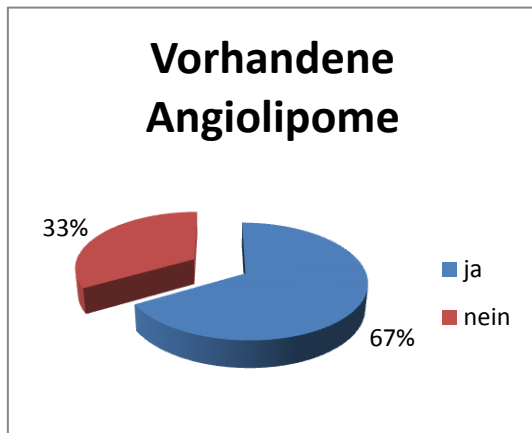


**Abbildung 17:** Relative Verteilung vorhandener Koenen Tumoren

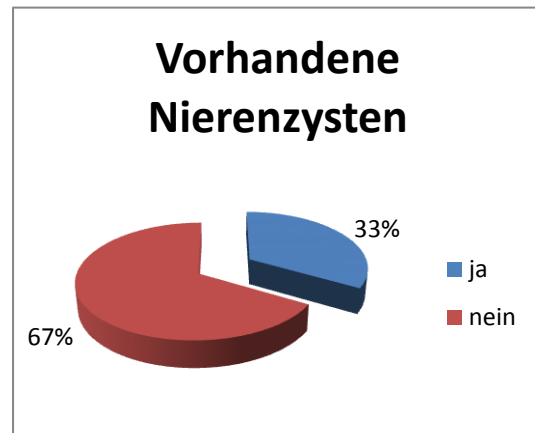


**Abbildung 18:** Relative Verteilung vorhandener Shagreen Patches

Keiner der 6 Patienten mit Nierenbeteiligung hatte Hämorrhagien, 67% (n = 4) litten an Angiolipomen und 33% (n = 2) an Nierenzysten.



**Abbildung 19:** Relative Verteilung vorhandener Angiolipome

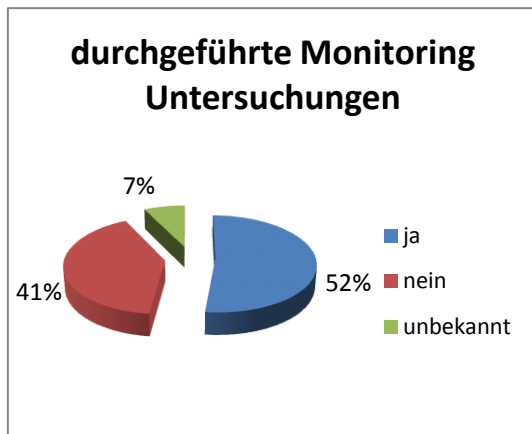


**Abbildung 20:** Relative Verteilung vorhandener Nierenzysten

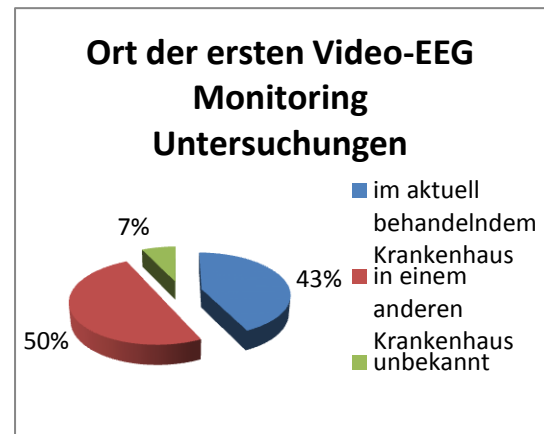
Von den 10 betroffenen Patienten mit einer Herzbeteiligung wiesen alle mindestens ein Rhabdomyom auf.

### 3.8 Ergebnisse der Elektroenzephalografien

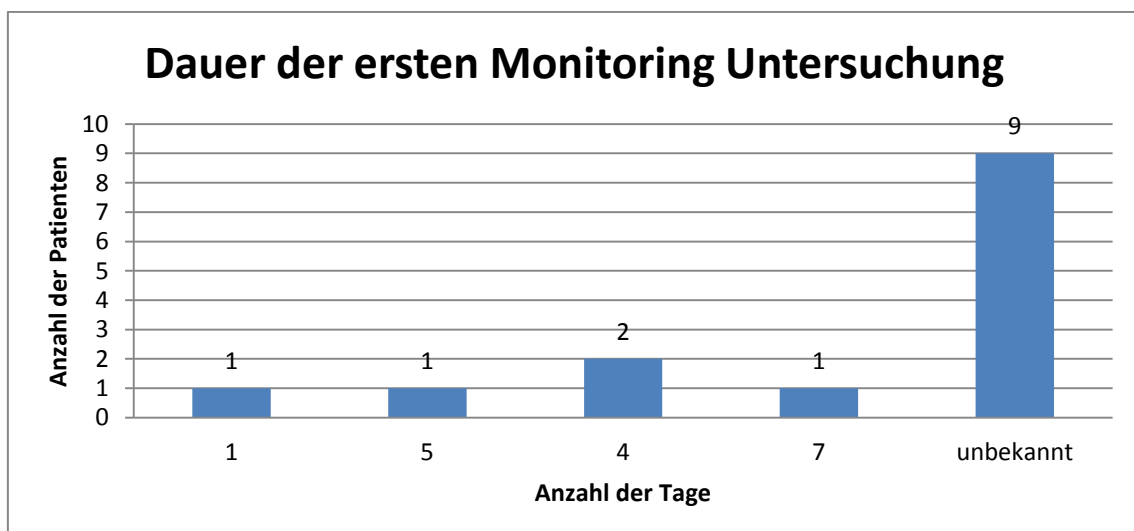
Bei den 27 Patienten wurde vor der stationären Aufnahme zu 52% (n = 14) bereits mindestens ein EEG angefertigt. Diese EEGs wurden zu 43% (n = 6) in dem Krankenhaus der aktuellen Behandlung durchgeführt, zu 50% (n = 7) in einem auswärtigen Haus und bei 7% (n = 1) war der Ort des ersten EEGs nicht zu eruieren. Diese durchgeführten „Erst-EEGs“ wurden in unterschiedlicher Länge als Dauer-EEG von ein bis sieben Tagen durchgeführt.



**Abbildung 21:** Relative Verteilung der Patienten mit Monitoring vor dem aktuellen Krankenhausaufenthalt



**Abbildung 22:** Ort der ersten Video-EEG Monitoring Untersuchung



**Abbildung 23:** Dauer der ersten Monitoring Untersuchung in Tagen

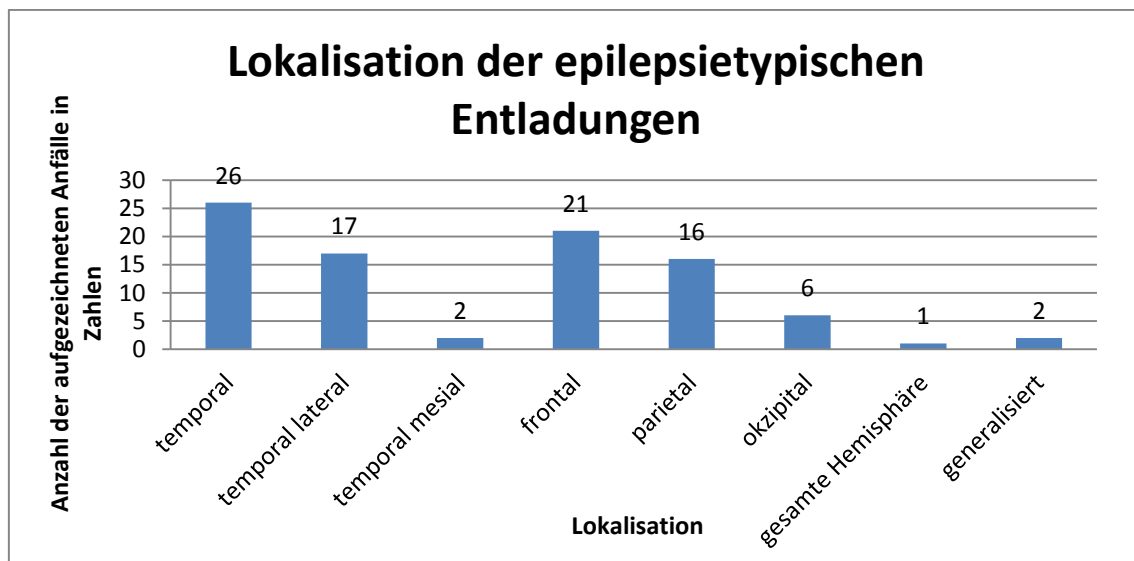
Insgesamt wurde bei den 27 Patienten wurden insgesamt 41 EEG-Untersuchungen in EpiSurgeDat hinterlegt. Davon waren 15% ( $n = 6$ ) der Untersuchungen Routine EEGs, bei 73% ( $n = 30$ ) Video-EEG Monitorings und bei 7% ( $n = 3$ ) invasive Video-EEGs durchgeführt. Bei 5% ( $n = 2$ ) konnte die Art des durchgeführten EEGs nicht ermittelt werden. Mehrfachuntersuchungen der Patienten wurden mitverrechnet.

Bei den 41 durchgeführten EEGs konnten bei 90% ( $n = 37$ ) interiktale epilepsietypische Potenziale registriert werden, bei 7% ( $n = 3$ ) wurden keine epilepsietypischen Entladungen gesehen und bei 3% ( $n = 1$ ) war die Feststellung nicht möglich.

Die interiktalen epilepsietypischen Entladungen ( $n = 37$ ) befanden sich bei 32% ( $n = 12$ ) bilateral, bei 13% ( $n = 5$ ) lateralisierten sie nach links, bei 30% ( $n = 11$ ) waren beidseits epilepsietypische Entladungen, jedoch links mehr als rechts, bei 13% ( $n = 5$ ) nach rechts, und bei 11% ( $n = 4$ ) eine stärkere Lateralisation nach rechts als nach links zu sehen.

Eine temporale Lokalisation der interiktalen epilepsietypischen Entladungen konnten zu 70% ( $n = 26$ ) im EEG nachgewiesen werden. Von diesen 70% waren 58% ( $n = 15$ ) temporolateral und bei 8% ( $n = 2$ ) temporomesial zu verzeichnen.

Die interiktalen EEG-Veränderungen ( $n = 37$ ) waren zusätzlich bei 57% ( $n = 21$ ) frontal, in 43% parietal ( $n = 16$ ), in 16% ( $n = 6$ ) okzipital, in 3% ( $n = 1$ ) hemisphärisch und in 5% ( $n = 2$ ) generalisiert lokalisiert.



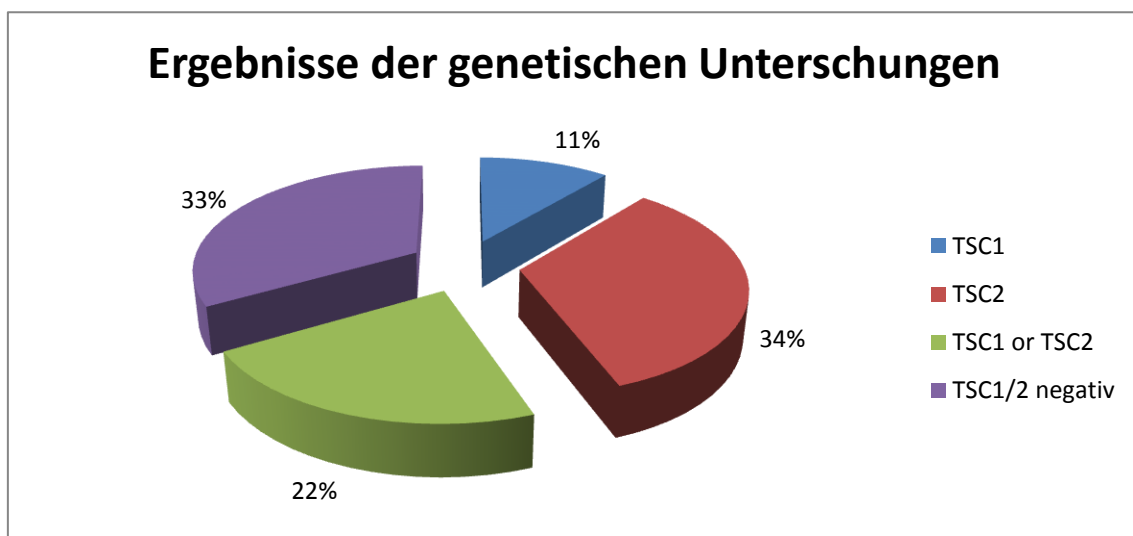
**Abbildung 24:** Lokalisation der epilepsietypischen Entladungen im EEG

Bei den Patienten konnten während der 41 in EpiSurgeDat dokumentierten Visiten in 71% ( $n = 29$ ) Anfälle aufgezeichnet werden. Von den aufgezeichneten Anfällen waren diese im EEG in 48% ( $n = 14$ ) unifokal, in 31% ( $n = 9$ ) multifokal, in 10% ( $n = 3$ ) bilateral aufgetreten. Bei 10% ( $n = 3$ ) war der Anfallsursprung nicht zu ermitteln.

### 3.9 Ergebnisse der genetischen Untersuchungen

Von den untersuchten Patienten wurden 33% (n = 9) auf Genveränderungen getestet, 56% (n = 15) wurden darauf nicht untersucht und bei 11% (n = 3) war es unbekannt, ob eine genetische Testung durchgeführt wurde.

Die 9 getesteten Patienten wiesen zu 34% (n = 3) eine Mutation des TSC2 Gens auf, 22% (n = 2) eine Mutation des TSC1 oder TSC2 Gens, 11% (n = 1) hatten eine Mutation in TSC1 und bei 33% (n = 3) konnte keine Mutation nachgewiesen werden.



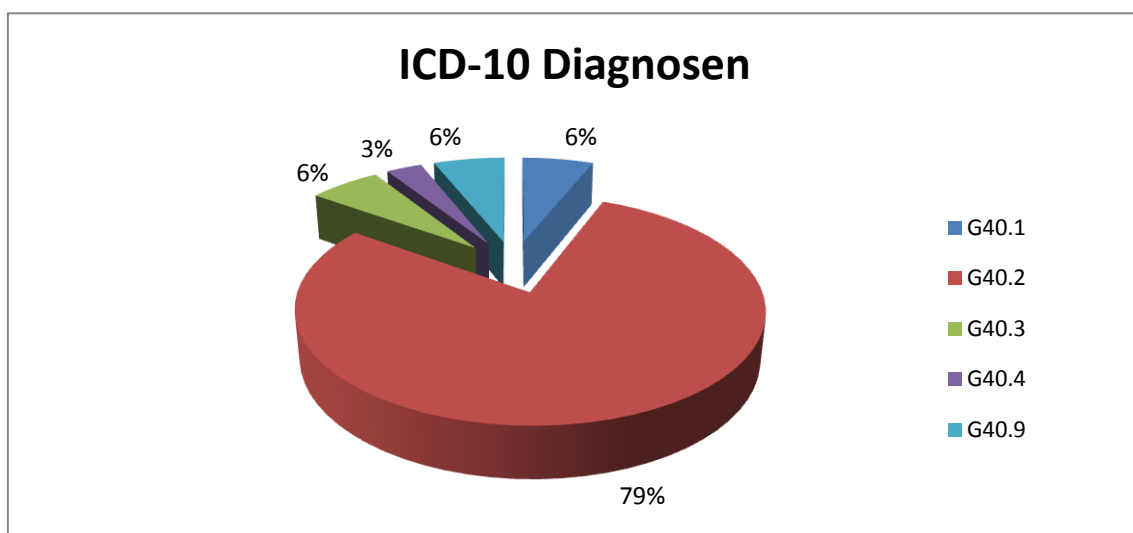
**Abbildung 25:** Ergebnisse der genetischen Untersuchungen bezüglich der Mutationen TSC1 und TSC2

### 3.10 Epilepsie Diagnosen nach dem Klassifikationssystem „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten“

Im Folgenden wurde berücksichtigt, dass ein Patient mit mehreren verschiedenen Diagnosen eingestuft wurde. Allerdings wurde die Mehrfachnennung einer Diagnose bei einem Patienten subtrahiert. Ein Beispiel für die Rechnung: Patient A hatte in der Visite 1, 2 und 3 die Diagnose X erhalten, wohingegen Patient B in Visite 1 die Diagnose X und in Visite 2 die Diagnose Y erhalten hat. Somit wurde die Diagnose X zweimal gestellt und die Diagnose Y einmal.

Unter Berücksichtigung dieses Verhaltens ließ sich bei den Patienten der Studie folgende Diagnose-Verteilung feststellen:

- G40.2 (Lokalisationsbezogene fokale partielle symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen) wurde in 79% (n = 26)
- G40.1 (Lokalisationsbezogene fokale partielle symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen) in 6% (n = 2)
- G40.3 (Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome) in 6% (n = 2)
- G40.9 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) in 6% (n = 2) und
- G40.4 (Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome) in 3% (n = 1) angewendet.

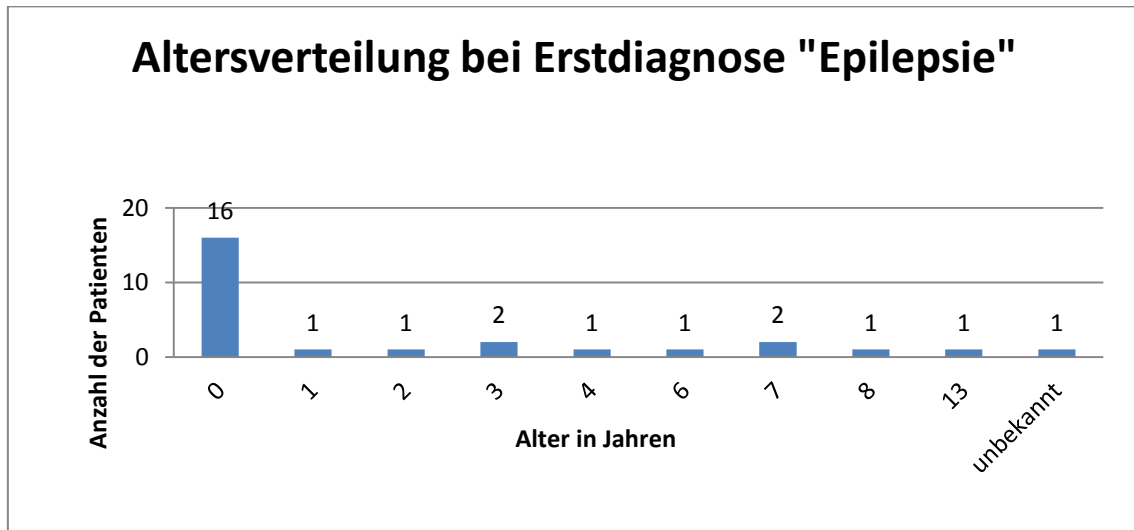


**Abbildung 26:** Relative Verteilung der ICD-10 Diagnosen

### 3.11 Detaillierte Beschreibung der Epilepsien

In der untersuchten Gruppe litten 100% (n = 27) an Epilepsie.

Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose Epilepsie betrug 4,89 Jahre, wobei der Median bei 4 lag, bei einem Mindestalter von 0 Jahren und Höchstalter von 13 Jahren.



**Abbildung 27:** Altersverteilung bei Erstdiagnose Epilepsie

Alle 27 Patienten mit einer diagnostizierten Epilepsie nahmen antiepileptische Medikamente. Von diesen litten 78% (n = 21) trotz Medikation an Anfällen und waren somit refraktär.

Bei den 27 Patienten, die unter Epilepsie litten, standen in 56% (n = 15) Tubera im Verdacht, epileptogen zu sein.

Von den für epileptogen gehaltenen Tubera wurden in 64% ein Tuber und in 36% zwei Tubera für den epileptogen gehalten.

Die epileptogenen Tubera, die für den Ursprung eines Anfalls gehalten wurden, waren zu 65% unilateral, 22% bilateral und in 13% unbekannter Lokalisation.

### 3.11.1 Anfallstypen

Bei den 27 Patienten wurden 6 verschiedene Anfallstypen registriert, dabei konnten einem Patienten mehrere Anfallstypen zugewiesen werden:

- bei 20 Patienten wurde mindestens ein einfach motorischer Anfallstypus (davon tonisch n = 9, tonisch-klonisch n = 7, epileptischer Spasmus n = 4, klonisch n = 3, versiv n = 2 und myoklonisch n = 1)
- bei 14 Patienten dialeptische Anfälle,
- bei 11 Patienten wurde mindestens ein komplex motorischer Anfallstypus (davon automotorisch n = 7, hypermotorisch n = 6, dialeptisch-automotorisch n = 1),
- bei 7 Patienten Auren (somatosensorisch n = 4, psychisch n = 1, abdominal n = 1, nicht näher klassifiziert n = 1),
- bei 2 Patienten autonome Anfälle und
- bei einem Patienten ein spezieller Anfall (dieser Anfallstypus wurde als aphasischer Anfall angegeben) beobachtet.

Im Durchschnitt litten die Patienten mit einfach motorischen Anfällen in den letzten 3 Monaten an 92 Anfällen dieses Typs, der Median lag bei 45.

Durchschnittlich gaben die Patienten mit dialeptischen Anfällen 176 Anfälle in den letzten drei Monaten an. Hier gab es eine breite Streuung von drei Anfällen in drei Monaten bis 950 Anfällen in drei Monaten, der Median lag bei 30.

Die Anfallsfrequenz der komplex motorischen Anfälle wurde im Durchschnitt in den letzten drei Monaten mit 76 angegeben, bei einem Median von 23.

Die durchschnittliche Auftretenswahrscheinlichkeit der Auren innerhalb der letzten drei Monate lag bei 34.

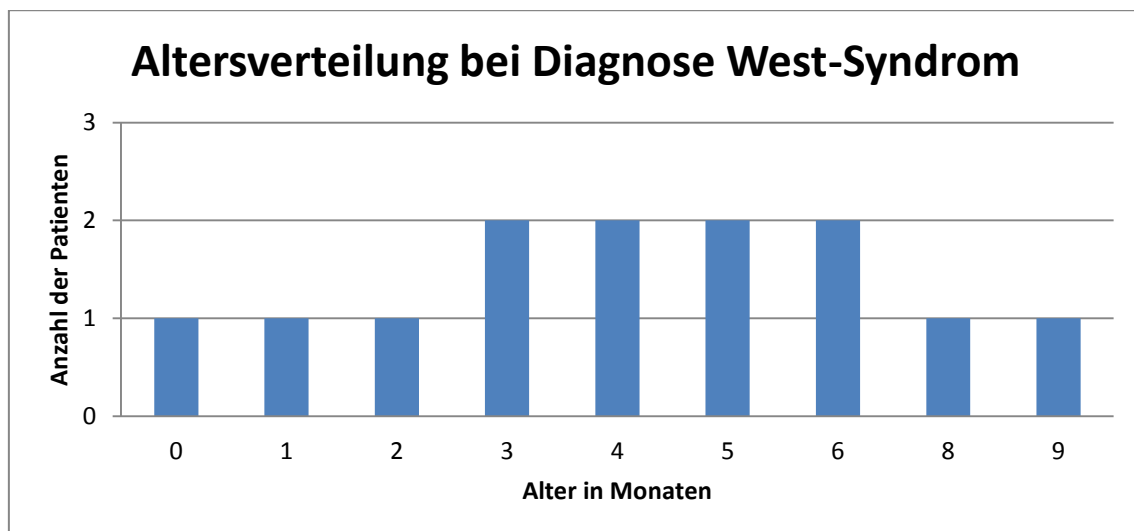
Autonome Anfälle gaben eine durchschnittliche Anfallskupierung in den letzten drei Monaten mit 3 an.



### 3.11.2 West-Syndrom

Besonders schwerwiegende Folgen auf die geistige Entwicklung der betroffenen Kinder haben BNS Krämpfe. Dies sind epileptische Spasmen, welche aus drei Komponenten bestehen: 1. schnelle Myoklonien, besonders in den Beugern der Beine, die „Blitz-Komponente“, 2. ein „Nicken“ hervorgerufen durch ein Kontrahieren der Nacken- und Halsmuskulatur, 3. eine Beugung des Kopfes und des Rumpfes bei häufig gleichzeitigem Hochwerfen der Arme; eine an den morgenländisch-orientalischen Friedensgruß „Salaam“ erinnernde Bewegung. Aus diesen Bewegungskomponenten ergab sich der Name Blitz-Nick-Salaam Krämpfe.

48% der Patienten ( $n = 13$ ) erkrankten im ersten Lebensjahr am West-Syndrom, in 4% konnte das West-Syndrom weder nachgewiesen noch ausgeschlossen werden. Die Altersverteilung bei Erstdiagnose „West-Syndrom“ ließ sich wie folgt beschreiben: Das Mindestalter betrug 0 Monate, das Höchstalter 9 Monate, damit lag der Mittelwert bei 4,22 Monate und der Median bei 4 Monaten.

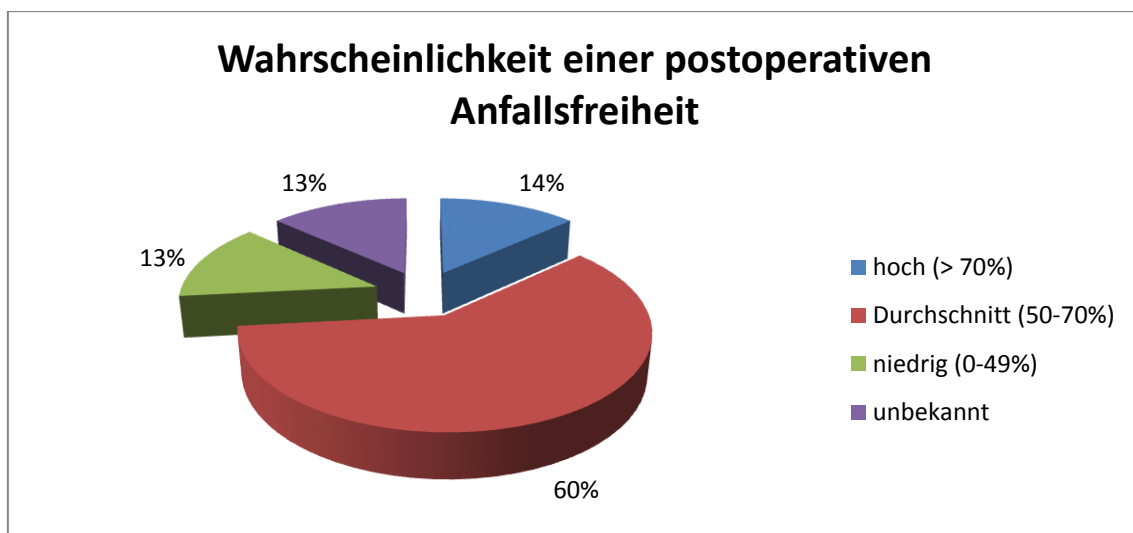


**Abbildung 28:** Altersverteilung in Monaten bei Erstdiagnose eines West-Syndroms innerhalb des ersten Lebensjahres

### 3.12 Einschätzung zur Operabilität der Patienten zur Behandlung der symptomatischen Epilepsien

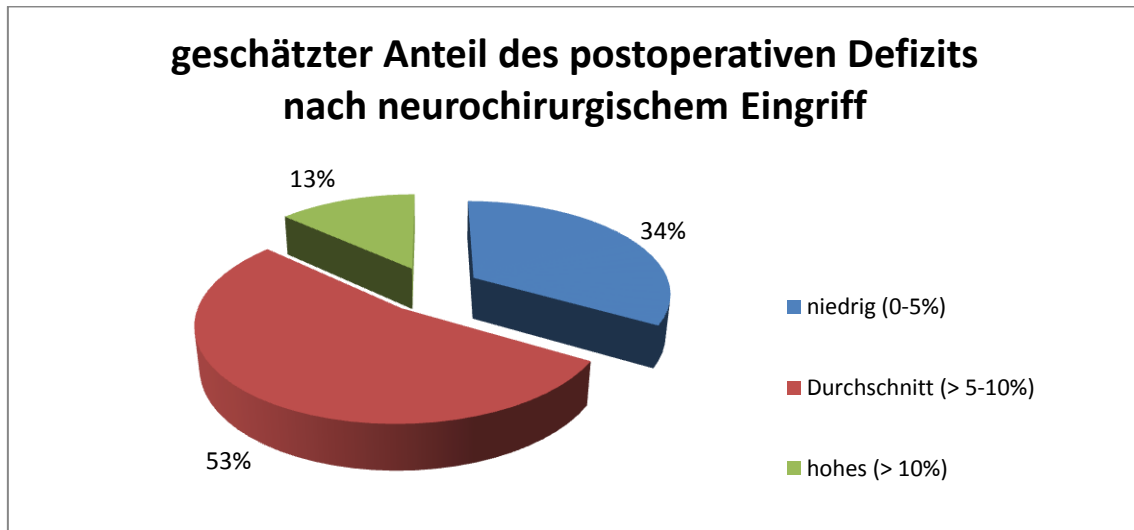
Von den 27 untersuchten Patienten wurde bei 55% (n = 15) eine operative Behandlung in Betracht gezogen, bei 15% (n = 4) war dies nicht möglich und bei 30% (n = 8) war die Operabilität unklar. Von den inoperablen Patienten wurde bei der Hälfte (n = 2) eine Vagus-Nerv-Stimulation indiziert.

Die zur operativen Behandlung (Tubera Resektion) ihrer Epilepsie in Frage kommenden Patienten (n = 15) wurden hinsichtlich der zu erwartenden Anfallsfreiheit unterschiedlich eingeschätzt. In 14% (n = 2) wurde eine Anfallsfreiheit durch die Operation von mindestens 70% geschätzt, in 60% (n = 9) wurde eine Wahrscheinlichkeit auf Anfallsfreiheit von 50-70% und in 13% (n = 2) auf 0-49% geschätzt.



**Abbildung 29:** Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer möglichen postoperativen Anfallsfreiheit

Bei den als operabel eingeschätzten Patienten ( $n = 15$ ) wurden in 34% ( $n = 5$ ) ein geringes Risiko (0-5%) für postoperative Defizite angenommen, in 53% ( $n = 8$ ) ein durchschnittliches Risiko (>5-10%) und in 13% ( $n = 2$ ) ein hohes Risiko (>10%).



**Abbildung 30:** Einschätzung der behandelnden Ärzte bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines postoperativen Defizits

In der präoperativen Diagnostik aller 27 Patienten ergab sich bei 33% ( $n = 9$ ) ein Unterschied zwischen der durch das MRT aufgezeichnete epileptogenen Läsionen und den lokalisierten Foki der durchgeführten EEGs, in 45% ( $n = 12$ ) gab es keine Differenzen.

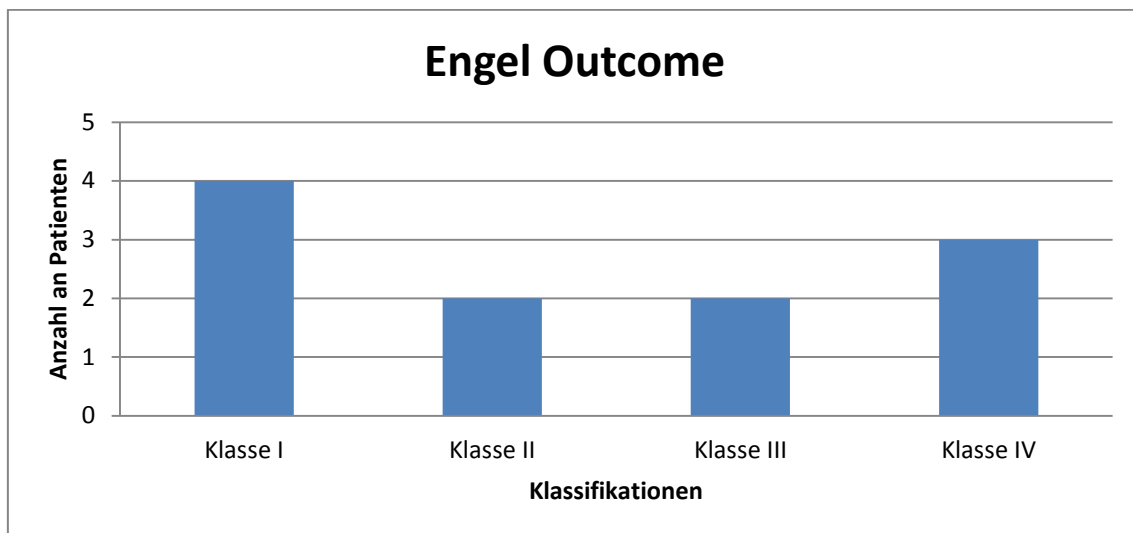
### 3.13 Neurochirurgische Interventionen

In dem Patientenkollektiv wurden 41% ( $n = 11$ ) der Patienten auf Grund ihrer Epilepsie neurochirurgisch behandelt. Von den Patienten ohne neurochirurgische Behandlung ( $n = 16$ ) musste bei einem Patienten (6%) wegen einer tumorbedingten intrakraniellen Drucksteigerung eine Kraniotomie durchgeführt werden.

### 3.14 Postoperatives Anfallsergebnis nach neurochirurgischen Interventionen

#### 3.14.1 Engel Outcome nach neurochirurgischer Intervention

In den postoperativen Ergebnissen der operierten 11 Patienten konnten nach dem „Engel Outcome“ folgende Aufteilungen beobachtet werden: 37% (n = 4) wurden der Klasse I zugeordnet (anfallsfrei von einschränkenden Anfällen), 18% (n = 2) wurden der Klasse II zugeordnet (selten einschränkende Anfälle/beinahe anfallsfrei), 18% (n = 2) wurden der Klasse III zugeordnet (eine lohnenswerte Verbesserung) und 27% (n = 3) wurden als Klasse IV deklariert (ohne lohnenswerte Verbesserung). [25]

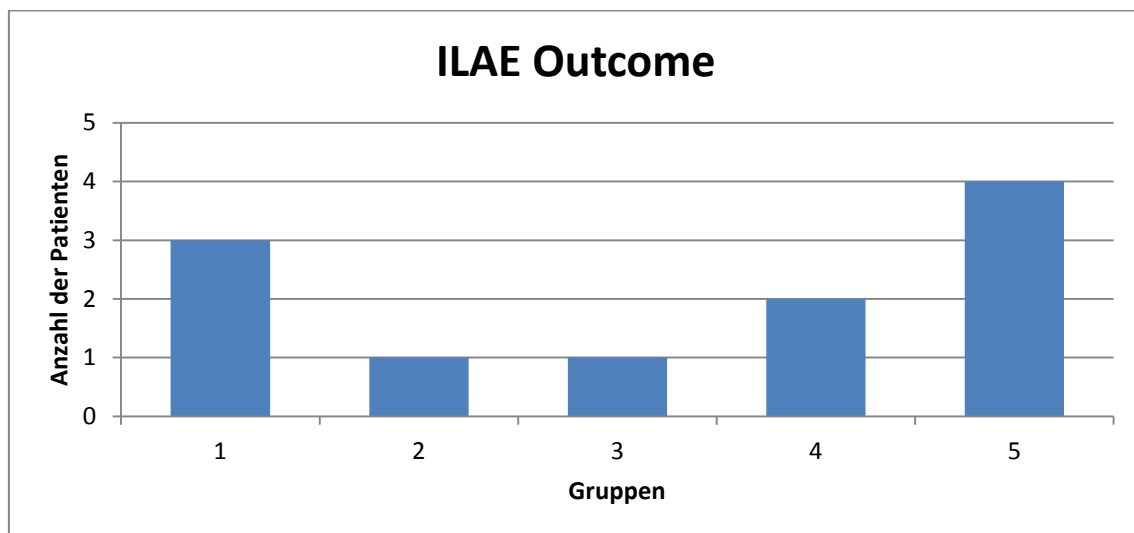


**Abbildung 31:** Postoperatives Anfalls-Outcome (nach der Engel-Klassifikation [25]) der 11 Patienten mit neurochirurgischer Intervention

### 3.14.2 ILAE Outcome nach neurochirurgischer Intervention

Im International League Against Epilepsy Outcome (ILAE Outcome) zeigte sich postoperativ folgende Verteilung:

27% (n = 3) konnten der Gruppe 1 (anfallsfrei, keine Auren), 9% (n = 1) der Gruppe 2 (nur Auren, keine anderen Anfallstypen), 9% (n = 1) Gruppe 3 (1-3 Anfalls-Tage im Jahr, mit oder ohne Aura), 18% (n = 2) Gruppe 4 (4 Tage mit Anfall pro Jahr mit einer 50%igen Reduktion der Anfallsfrequenz im präoperativen Vergleich, mit oder ohne Aura) und 37% (n = 4) der Gruppe 5 (eine Anfallsreduktion von weniger als 50% bis 100% Verschlechterung der Anfälle, mit oder ohne Aura) zugeordnet werden. [103]



**Abbildung 32:** Postoperatives Anfalls-Outcome (nach der ILAE-Klassifikation [103])

### 3.15 Spezifische Behandlung mit mTOR Inhibitoren

Da das Enzym mTOR direkt durch einen Verlust von TSC1, beziehungsweise TSC2, aktiviert wird, werden neuerdings mTOR Inhibitoren (z.B. Everolimus) als Therapie eingesetzt [13]. Um den aktuellen Einsatz von mTOR-Inhibitoren zu erfassen, wurde hierzu ein Fragenkatalog erstellt.

In 93% (n = 25) der Patienten wurde keine TSC spezifische Therapie mit mTOR-Inhibitoren eingeleitet. Bei den zwei mit Everolimus behandelten Patienten (7%) konnte einmal eine Anfallsreduktion um mehr als 50% festgestellt werden, bei dem zweiten Patienten wurde keine Änderung registriert. Beide Patienten wiesen keine Änderungen der Hautmanifestationen auf. Die renalen Manifestationen wurden in 50% als verbessert beobachtet und bei dem anderen Patienten konnte über die renalen Veränderung keine Aussage getroffen werden. Kardiale Veränderungen konnten nicht registriert werden.

### 3.16 Verordnete Antiepileptika

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Epilepsie mannigfaltig mit Antiepileptika therapiert. Das am meisten verschriebene Medikament war Vigabatrin mit 44% (n = 12). Bei dieser Rechnung wurden die verwendeten Medikamente ohne Rücksicht auf unterschiedlicher Dosierung aller Patienten zusammen dargestellt.

Medikation	Anzahl der Verordnungen
Vigabatrin	12
Oxcarbazepin	10
Valproat	7
Levetiracetam	6
Lamotrigin	5
Phenytoin	4
Topiramat	4
Carbamazepin	3
Mesuximid	3
Zonisamid	3
Andere	2
Felbamat	2
Lacosamid	2
Pregabalin	2
Clobazam	1
Phenobarbital	1
Primidon	1
Sultiam	1

**Tabelle 1:** Verordnete Antiepileptika, geordnet nach Verschreibungshäufigkeit

### 3.17 Andere verordnete Medikamente

Alle nicht antiepileptischen verordneten Medikamente zur Symptomkontrolle sind hier aufgelistet. Dabei wurden die Dosierungen für diese Darstellung nicht mit aufgeführt, damit Doppelnennungen durch unterschiedlich verschriebene Dosierungen zusammengefasst werden konnten.

Medikation	Anzahl der Verordnungen
Melatonin	3
Fluor-Vigantoletten	2
L-Thyroxin	2
Pantozol	2
Salbutamol	2
Seroquel	2
Tavor	2
ACE-Hemmer	1
B6-Vicotrat	1
Beclometason	1
Dipiperon	1
Doxycyclin	1
Folsan	1
Lorazepam	1
Sotalol	1
Thyronajod	1
Ventolair	1
Vigantoletten	1

**Tabelle 2:** Verordnete Nicht-Antiepileptika, geordnet nach Verschreibungshäufigkeit



## 4. Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde eine Datenbank der AG Epilepsiechirurgie mit einem TSC Modul erstellt. Der bisherige Datensatz ist mit einer Anzahl von Patienten  $n=27$  noch zu klein, um signifikante Aussagen zu treffen. Dennoch ist es wichtig, dass diese Datenbank entwickelt wurde, um eine multizentrische Zusammenarbeit zu fördern und Erkenntnisse über seltene Syndrome auszubauen. Eine Fortführung der EpiSurgeDat ist dafür essenziell.

### 4.1 Geschätzte Intelligenzminderung im Vergleich mit anderen Studien

Eine Intelligenzminderung gilt als einer der Kennzeichen der TSC [45, 46, 99]. Die vorliegende Studie ergab eine ähnliche Quote von geschätzter Intelligenzminderung im Vergleich zu anderen Studien, die den Intelligenzquotienten genauer untersuchten.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
<b>Intelligenzminderung</b>	74% (n = 20)	42-75%
		[5, 20, 41, 42, 82, 95, 97, 105]

**Tabelle 3:** Subjektive Einschätzung der Intelligenzminderung im Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien

#### 4.2 Im MRT detektierte Tubera, subependymale Knoten und subependymale Riesenzellastrozytome

Die Anzahl der Tubera und der subependymalen Riesenzellastrozytome lag leicht über dem durchschnittlichen Vorliegen in anderen Studien [14, 20, 23, 82, 97, 105]. Diese Differenz kann darauf zurückgeführt werden, dass in dieser Studie explizit Patienten mit symptomatischer Epilepsie eingeschlossen wurden und somit ein Bias bezüglich des Einschlusses von Patienten mit Hirnpathologien bestand.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
<b>Tubera</b>	96% (n = 25)	89%
		[105]
<b>subependymale Knoten</b>	70% (n = 19)	70-84%
		[14, 20, 23, 82, 97, 105]
<b>subependymale Riesenzellastrozytoma</b>	37% (n = 10)	2-30%
		[14, 20, 23, 82, 97]

**Tabelle 4:** Relative Häufigkeit von nachgewiesenen Tubera, subependymalen Knoten und subependymaler Riesenzellastrozytome im kranialen MRT

### 4.3 Extraneurale Manifestationen

#### 4.3.1 Renale Manifestationen

Im Vergleich mit anderen Studien hatten in dieser Studie nur 22% (n = 6) der TSC Patienten eine Nierenbeteiligung in Form von Angiomyolipomen und/oder Nierenzysten. Hier ist möglicherweise der ausschlaggebende Faktor wieder die Selektion der Patienten, weil nur Patienten mit symptomatischer Epilepsie in die Studie eingeschlossen wurden.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
• <b>Renale Manifestationen</b>	<b>22% (n = 6)</b>	64-78%
		[5, 7, 11, 20, 49, 73, 82, 97]
- Angiomyolipome	67% (n = 4)	45-61%
		[5, 7, 20, 27, 73, 82, 97]
- Nierenzysten	33% (n = 2)	15-32%
		[5, 7, 20, 73, 82, 97]

**Tabelle 5:** Vergleich der Rate von renalen Manifestationen in dieser und vorheriger Studien, unter Berücksichtigung von Angiomyolipomen und Nierenzysten

### 4.3.2 Dermatologische Manifestationen

Insgesamt schienen in dieser Studie hypomelanotische Makulae, Shagreen Patches und periunguale Fibrome im Vergleich mit anderen Studien unterrepräsentiert zu sein. Mögliche Erklärungen zu der Diskrepanz zwischen dieser und Vergleichsstudien können einmal sein, dass beispielsweise hypomelanotische Makulae nur sehr schwierig festzustellen sind. Hierzu wäre ein wichtiges Hilfsutensil die Wood Lampe, die für eine zuverlässige Diagnostik nötig ist. Zum anderen kann der Durchmesser der hypomelanotischen Makulae zwischen wenigen Millimeter bis mehreren Zentimetern variieren [93] und die Makulae kommen mit zunehmendem Alter weniger vor [98], was das Auffinden weiter erschwert. Auch ein möglicher Dokumentationsbias muss in Betracht gezogen werden.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
• <b>Dermatologische Manifestationen</b>	<b>96% (n = 26)</b>	80-97%
		[44, 48, 87, 97]
- faziale Angiofibrome	73% (n = 19)	75-93%
		[20, 44, 48, 83, 97, 98]
- hypomelanotische Makulae	58% (n = 15)	65-97%
		[48, 50, 87, 97, 98]
- periunguale Fibrome	8% (n = 2)	15-80%
		[3, 44, 48, 97, 98]
- Shagreen Patches	16% (n = 4)	20-83%
		[44, 48, 87, 97, 98]

**Tabelle 6:** Relative Häufigkeit dermatologischer Manifestationen im Vergleich mit anderen Studien

#### 4.4 Genetische Testung auf das Vorliegen der Mutationen TSC1 und TSC2

In dieser Studie konnte bei 33% ( $n = 3$ ) der getesteten 9 TSC Patienten weder eine Mutation im TSC1 noch im TSC2 Gen festgestellt werden. Dies ist insbesondere deswegen interessant, weil diese Mutation in etwa die gleichen Zahlen der vergleichenden Studien widerspiegeln. In den anderen Studien wurden auch in 20-39% der klinisch diagnostizierten TSC Patienten keine Mutation der beiden bekannten Gene nachgewiesen. [5, 20, 43, 82, 97]

Dies legt zwei Hypothesen nahe: Zum einen könnte es eine noch nicht bekannte TSC Mutation geben. Zum anderen würden Mosaikre zu einem Teil der nicht gefundenen Mutationen erklären. Es wird angenommen, dass die Mosaikrate bei sporadischen TSC-Mutationen bei 10-20% liegt [79, 94].

Der hohe Prozentsatz nicht zuweisbarer TSC Gendefekte ist wissenschaftlich gesehen unbefriedigend. Es wurde der Forschung allgemein geraten, die genetischen Untersuchungen bei möglichst vielen Erkrankten durchzuführen [20, 38, 72, 75].

TSC2 Mutationen zeigen in der Regel schwerere Symptome, so wird bei diesen Patienten im Schnitt die Diagnose neun Jahre vor Patienten mit einer TSC1 Mutation diagnostiziert und sogar elf Jahre vor Patienten, bei denen keine Mutation nachgewiesen werden konnte [86]. Auch in dieser Studie wiesen die Patienten mit einer TSC2 Mutation eine frühere Manifestation der Anfälle, sowie insgesamt ausgeprägtere Symptome auf, als Patienten mit einer TSC1 Mutation.

#### 4.5 Prozentsatz refraktärer Epilepsien und West-Syndrome im Vergleich mit anderen Studien

Ein wichtiger Aspekt dieser Studie war die Präsenz der Epilepsie bei TSC Patienten. Durch die Selektion der Patienten in dieser Studie waren der hohe Prozentsatz der diagnostizierten refraktären Epilepsien sowie der relativ hohe Prozentsatz der im ersten Lebensjahr aufgezeichneten West-Syndrome im Vergleich mit anderen Studien erklärbar.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
<b>Epilepsie</b>	100% (n = 27)	63-95%
		[5, 14, 15, 20, 21, 30, 39, 39, 47, 82, 90, 97]
<b>refraktäre Epilepsie</b>	78% (n = 21)	20% und 63%
		[97] und [15]
<b>West Syndrom</b>	48% (n = 13)	20-40%
		[30, 31, 56, 65]

**Tabelle 7:** Relative Häufigkeiten von Patienten mit symptomatischer Epilepsie, refraktärer Epilepsie und von im ersten Lebensjahr an einem West-Syndrom erkrankten Patienten

#### 4.6 Anfallsergebnis nach epilepsiechirurgischer Intervention

Die erste TSC Operation, in der Tubera zur Symptomkontrolle einer Epilepsie entfernt wurden, wurde bereits im Jahre 1966 dokumentiert [71].

Bis heute hat sich die operative Technik sehr weit entwickelt, so dass sich nicht nur eine Symptomverbesserung bei den Anfällen verzeichnen ließ, sondern teilweise sogar eine Anfallsfreiheit der TSC Patienten.

Der hier dargestellte große Unterschied im Outcome zu anderen Studien nach einer neurochirurgischen Intervention war auch auf die sehr kleine Population (n = 11) der operierten Patienten zurückzuführen. In Studien mit größerer Fallzahl war eine postoperative Anfallsfreiheit mit bis zu 80% angegeben. [56, 78, 104]

Der Unterschied könnte durch einen reporting-Bias zu erklären sein.

Eine multizentrische Erfassung hat den potenziellen Vorteil, dass Anreize für einen reporting-Bias größer sind, da die Erfolgszahlen nicht auf ein einzelnes Zentrum bezogen werden können.

Parameter	EpiSurgeDat	Vergleichende Studien
<b>Anfallsfreiheit</b>	36% (n = 4) Engel 1996 [25]	55%-80%
	27% (n = 3) ILAE 2001 [103]	
		[6, 18, 52, 56, 63, 78, 88, 100, 101, 104]

**Tabelle 8:** Rate postoperativ anfallsfreier Patienten

#### 4.7 Verordnete Antiepileptika

Die Behandlung einer Epilepsie mit Antikonvulsiva ist vielfältig. Im besonderen Hinblick auf TSC sind Vigabatrin, Lamotrigin und Felbamat Standardmedikamente [30].

Besonders auffällig bei der Verschreibungshäufigkeit der einzelnen Antiepileptika war, dass Vigabatrin in dem Patientenkollektiv dieser Studie am häufigsten verschrieben wurde. Die Verordnungshäufigkeit lag bei 44% (n = 12). Im Vergleich dazu wurde bei einer bundesweiten Studie bei allen Epilepsiepatienten Deutschlands 2009 Vigabatrin lediglich bei 0,4% (n = 2.269) verschrieben. Das am meisten verschriebene Antiepileptikum in Deutschland war 2009 Valproat mit 30%, (n = 188.885) wohingegen in dieser Studie Valproat bei 26% (n = 7) der Patienten verschrieben wurde. Zum Vergleich der beiden Studien muss man bedenken, dass bei dieser Studie 27 Patienten ausgewertet wurden und in der bundesweiten Studie von 2009 634.566 Patienten [33]. Es konnte aber auch gezeigt werden, dass allgemein Antiepileptika in Deutschland nicht standardisiert verschrieben wurden [34].

Vigabatrin ist ein effektives Antiepileptikum bei Epilepsien von TSC Patienten, welches auch für die Therapie des West-Syndroms bei Patienten mit TSC zugelassen ist. Es scheint in der Tat besser bei diesem selektierten Patientenkollektiv der TSC Patienten zu wirken, als bei Patienten, die keine TSC als Grunderkrankung haben [35]. Vigabatrin führte in bis zu 73% zu einer Anfallsreduktion um mehr als 50% und in bis zu 41% zu einer Anfallsfreiheit [17]. Ebenfalls scheint Vigabatrin bei TSC Patienten das wirksamste Antiepileptikum zu sein [67].

Auch andere Methoden zur Symptomkontrolle der Anfälle von TSC Patienten, wie beispielsweise eine ketogene Diät oder eine Vagus-Nerv-Stimulation haben sich bewährt [24, 32, 36, 37, 51, 53, 54, 60, 61, 70].



#### 4.8 Nutzen der Verordnung von mTOR Inhibitoren

In dieser Studie konnte zwar ein positiver Nutzen von mTOR Inhibitoren verzeichnet werden. Allerdings waren die beobachteten Zahlen so gering, dass weitere Studien mit größeren Fallzahlen wichtig sind.

Der Einsatz von mTOR Inhibitoren wird zurzeit noch erforscht, aber Erfolge in der Behandlung von Epilepsien, Reduktion von epidymalen Knoten oder renalen Angiomyolipomen konnten bereits gezeigt werden. [2, 8, 29, 57, 58]

#### 4.9 Ausblick

Die Datenbank umfasst bisher Daten, die von Ärzten erhoben und eingetragen wurden. Dadurch sollten objektive und valide Daten erhoben werden.

Daten über Lebensqualität könnten in Zukunft durch speziell dafür entwickelte Fragebögen, die an die Patienten adressiert sind, erhoben werden und in die Datenbank eingepflegt werden. Es ist sogar möglich, Fragebögen auf ein Tablet zu implementieren, die per „point and click“ beantwortet werden könnten. Die so digital eingegebenen Daten könnten direkt online in die Datenbank eingepflegt werden. Dies könnte zum Beispiel die Qualität der Aussage über zuhause stattgefundenen Anfälle verbessern, wenn ein „Online-Anfallstagebuch“ eingesetzt werden würde. So könnten subjektiv erfahrene Facetten der Lebensqualitäten ebenso berücksichtigt werden.

Da die Lymphangiomyomatose und die multifokale mikronoduläre Pneumozyten Hyperplasie der Lunge eine relativ hohe Prävalenz mit 2-40%, beziehungsweise 71% aufweisen [1, 10, 12, 66, 84, 92], hat sich bei der Auswertung dieser Studie ergeben, dass sich hier eine Erweiterung im Sinne eines zusätzlichen Fragenkatalogs des Moduls „TSC“ der Datenbank anbieten würde.

Trotz der im Jahr 2004 festgelegten Major- und Minor-Kriterien (siehe Anhang), kam es laut der Studie „Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs“ aus dem Jahre 2010 von Staley et al. noch

immer bei 39% der TSC Patienten zu übersehenen Symptomen, wodurch das Diagnosealter im Durchschnitt bei 7,5 Jahren liegt. Zu diesen Symptomen gehörten unter anderem epileptische Anfälle und dermatologische Auffälligkeiten. Wenn diese Symptome früher richtig gedeutet würden und somit eine TSC schneller diagnostiziert werden könnte, bestünde Hoffnung auf Senkung von Morbidität und Mortalität. Denn durch eine frühe Diagnose könnten Komplikationen minimiert werden, indem die Patienten lebenslange prophylaktische Untersuchungen und benötigte Behandlung erhielten [86].

Durch eine ausgebauten Datenbank EpiSurgeDat bieten sich weitere Studien an, die wichtige Faktoren klarer erkennen lassen, um Symptome früher zu erkennen und zu behandeln.

#### **4.10 Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness**

Das Internationale Register zur Erfassung von Daten über Patienten mit TSC „Tuberous Sclerosis registry to increase disease awareness“ (TOSCA) lief am 25.04.2013 an. Dies ist eine explorative Studie. In diesem Register werden Informationen über Manifestationen, Interventionen und Ergebnisse von Behandlungen gesammelt. Auch hier wird ein besonderes Augenmerk auf das Medikament Votubia® (Wirkstoff: Everolimus, ein mTOR-Inhibitor) gelegt, um die Verschreibungsindikationen besser beurteilen zu können.

TOSCA erfasst allgemeinere Daten als EpiSurgeDat, wohingegen bei EpiSurgeDat ein Schwerpunkt auf die Epilepsie gelegt wurde [96]. Dennoch überschneiden sich zahlreiche Informationen. Es ist möglich, den Datensatz aus EpiSurgeDat in eine Excel Tabelle zu exportieren.

Eine Kooperation beider Datenbanken hätte den Vorteil, dass sie zentral organisiert werden könnten. So würden doppelte Untersuchungen und Dokumentationen von Patienten vermieden. Durch die sich ergänzenden Informationen könnte ein noch breiteres Spektrum der TSC Erkrankung beschrieben werden.

## 5. Zusammenfassung

Über 90% der Patienten mit TSC leiden an einer Epilepsie. Die vorgelegte retrospektive datenbankgestützte Kohortenstudie von Patienten mit TSC-assoziiierter Epilepsie untersuchte nur Patienten, die ein Video-EEG-Monitoring durchlaufen hatten und somit genauestens phänotypisiert waren. Sie verfolgte das Ziel, die TSC-assoziierte Epilepsie genauer zu charakterisieren und den Einfluss einer chirurgischen Therapie mit dem einer konservativen medikamentösen Therapie zu vergleichen.

Nach Etablierung eines Moduls für die internetbasierte Dateneingabe von TSC relevanten Daten wurden an acht Institutionen Ethikvoten eingeholt, drei Zentren (Marburg, Kehl-Kork und Freiburg) gaben Daten von insgesamt 28 Patienten ein, wovon 27 Datensätze ausgewertet werden konnten.

Alle eingeschlossenen Patienten litten an einer symptomatischen Epilepsie. Bei 90% der durchgeführten EEGs konnten interiktale epilepsietypische Potenziale nachgewiesen werden.

Bei aufgezeichneten Anfällen konnten in 50% eine unifokale Anfallsursprungszone gefunden werden.

Bei neun Patienten wurden genetische Testungen auf eine Mutation im TSC1 und TSC2 Gen durchgeführt. Bei drei Patienten (33%) konnten trotz der klinischen Diagnose TSC weder eine Mutation im TSC1, noch im TSC2 Gen nachgewiesen werden.

Bei allen Patienten wurden extraneurale Manifestationen beschrieben, wobei die strukturellen Hautmanifestationen am häufigsten diagnostiziert wurden: 73% der Patienten litten an fazialen Angiofibromen, 58% an White Spots, 16% an Shagreen Patches und 8% an Koenen Tumoren.

Bei elf Patienten wurde eine neurochirurgische Intervention durchgeführt. Davon waren vier (37%) nach dem Engel Outcome anfallsfrei.

Zwei Patienten wurden mit Everolimus therapiert, einer dieser Patienten konnte von dieser Medikation profitieren, indem die Anfallshäufigkeit um 50% reduziert werden konnte. Bei dem anderen Patienten wurde weder eine Reduktion noch eine Häufung der Anfallsfrequenz verzeichnet.

Multizentrische Datenbanken wie EpiSurgeDat werden gebraucht, damit eine kleine Gruppe von Patienten umfassend beobachtet und deren Daten zusammengetragen werden können. Nur so kann die dezentrale Kompetenz von mehreren Krankenhäusern gebündelt werden, um eine ausreichende Präsentation zu erzielen. Dadurch kann die Betreuung, Beratung und Behandlung der Erkrankten, sowie deren Familien- und Bekanntenkreis ausgebaut werden.

Eine weitere Betreuung dieser Datenbank ist demnach wichtig, damit in Zukunft weitere Daten eingepflegt werden und nach dieser ersten Auswertung weitere Datenanalysen folgen werden, größere Patientenzahlen erhoben werden und somit zuverlässigere Aussagen getroffen werden können.

## 5.1 Summary

27 patients with tuberous sclerosis complex (TSC) were analysed with the internet-based database EpiSurgeDat, which was exclusively developed for this retrospective cohort study. The purpose of the study was to present well-phenotyped TSC patients who furthermore suffered from epilepsy. Three TSC centers (Marburg, Kehl-Kork, Freiburg) participated in the study.

The collected data contains general information about the patients, for instance about their demography, socio-economics or neuropsychology. However, the points of interest are specific information about the presentation of TSC and the explicitly described characterisation of the seizure disorders.

All included patients suffered from epilepsy. In 90% of the EEGs interictal discharges were recognised, and in 50% of the recorded seizures had an unifocale onset zone.

Nine patients underwent a genetic testing of a mutation of TSC1 or TSC2 genes. In three patients (33%) none of these mutations were detected.

A neurosurgery was done in 11 patients, afterwards four (37%) of them were seizure free.

Two patients were treated with Everolimus, one of them witnessed a reduction of his seizure frequency of 50%, the other one had neither a reduction nor an increase of his seizure frequency.

The database was established to improve the cooperation of TSC centers. Additionally, it contributed to the research of the rare genetic disease TSC, and it should improve treatment of future patients. This dissertation serves as a starting point for further work in this field.

## **Danksagung**

Zuerst möchte ich mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. F. Rosenow dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, an diesem Projekt zu arbeiten. Damit hat er mir die Chance eröffnet, diese Inauguraldissertation zu schreiben, wofür ich ihm sehr dankbar bin.

Auch bei dem Pharmaunternehmen Novartis AG möchte ich mich für die finanzielle Unterstützung bedanken. Durch diese Förderung war erst eine Umsetzung der Datenbank möglich.

Des Weiteren gilt mein Dank den Teilnehmern von den externen Zentren, die erst eine multizentrische Eingabe ermöglicht haben: Frau PD Dr. med. G. Ramantani und Frau Dr. med. A. Wiemer-Kruel.

Vielen Dank außerdem an Frau A. Schiller, die mir zu jeder Zeit mit Rat und Tat zur Seite stand und an Herrn H. Rock, der sich in akribischer Weise um die informatische Seite der Umsetzung der Datenbank gekümmert hat. Ohne sie wäre die Verwirklichung dieses Projektes nicht möglich gewesen.

Einen besonderen Dank gilt auch meinen Eltern, Freunden und meinem Ehemann, die an mich geglaubt und mich unterstützt haben.

## Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

*„Multizentrisch vergleichende Evaluation der epilepsiechirurgischen und konservativen Therapie bei Patienten mit Tuberöser Hirnsklerose. Eine multizentrische Datenbank gestützte Kohortenstudie“*

in der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. F. Rosenow ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

---

Ort, Datum

---

S. Köhnlein

Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.

---

Ort, Datum

---

Prof. Dr. med. Rosenow

## Lebenslauf

Vor- und Zuname: Sabine Christina Doris Köhnlein, geb. Wachsmuth  
 Geburtsdatum, -ort: 14. Februar 1989 in Gießen  
 Anschrift: Im Sabel 21, 54294 Trier

### Schulbildung:

1995 – 1999 Grundschole Waldgirmes  
 1999 – 2008 Herderschule Gießen  
 06/2008 Allgemeine Hochschulreife

### Hochschulbildung:

2008 – 2015 Studium der Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg  
 Juni 2015 Erlangung der Approbation

seit Februar 2012 Dissertation in der Neurologie bei Prof. Dr. med. F. Rosenow

2010 – 2013 freiwillige Teilnahme am Zusatzseminar  
 „Schwerpunktcriculum Operative Medizin“

### Famulaturen:

03/2011 Anästhesie, Universitätsklinikum Greifswald  
 08-09/2011 Unfallchirurgie, Medical School of Tongji-University,  
 Shanghai, China  
 08/2012 Gynäkologie, Landeskrankenhaus Hall, Österreich

### Praktisches Jahr:

05-08/2014 Innere Medizin, Kloster Grafschaft Schmallerberg  
 09-12/2014 Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Klinikum Bad Hersfeld  
 01-04/2015 Allgemein-Chirurgie, Klinikum Fulda

### Beruf:

seit Januar 2016 Assistenzärztin der HNO im Mutterhaus der Borromäerinnen  
 Standort Mitte, Trier



## Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Arabin, Bartsch, Baum, Baumann, Baranovski, Bartsch, Becker, Berger, Bette, Bien, Bohlander, Bösner, Braun, Brehm, Buchholz, Cetin, Czubayko, Dannlowski, Daut, Decher, Dodel, Donner-Banzhoff, Efe, Eickmann, Ellenrieder, Fendrich, Fenner, Feuser, Fisseni, Franz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Gress, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Güldner, Hegele, Helwig-Rollig, Hertl, Hilt, Höffken, Hofmann, Hoyer, Hundt, Jacob, Jerrentrop, Jones, Kalder, Kann, Kanngießer, Kill, Kinscherf, Kircher, Klose, Köhler, Kolb-Niemann, Kohlmann, König, Konrad, Kortus-Götze, Krüger, Kruse, Kühne, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Maisch, Maisner, Mandic, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oertel, Olbert, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Peterlein, Pfützner, Plant, Reese, Renz, del Rey, Richter, Riera-Knorrenschild, Rivera Gil, Rosenow, Rost, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schütz, Schwarting, Schwarz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Shams-Eldin, Sommer, Stahl, Steiniger, Steinkamp, Stibane, Strik, Tackenberg, Teymoortash, Thieme, Uphoff, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Waldmann, Weihe, Weiß, Werner, Westerman, Wiegand, Wilhelm, Wrocklage, Wulf, Zovko

## Literatur

1. Adriaensen, M E A P M, Schaefer-Prokop CM, Duyndam DAC, Zonnenberg BA, Prokop M. Radiological evidence of lymphangioliomyomatosis in female and male patients with tuberous sclerosis complex. *Clin Radiol* 2011; 66 (7): 625–8.
2. Agricola K, Tudor C, Krueger D, Franz DN. Nursing implications for the lifelong management of tuberous sclerosis complex. *J Neurosci Nurs* 2013; 45 (4): 226–42.
3. Aldrich CSL, Hong C, Groves L, Olsen C, Moss J, Darling TN. Acral lesions in tuberous sclerosis complex: insights into pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010; 63 (2): 244–51.
4. Astrinidis A, Henske EP. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* 2005; 24 (50): 7475–81.
5. Au KS, Williams AT, Roach ES, Batchelor L, Sparagana SP, Delgado MR, Wheless JW, Baumgartner JE, Roa BB, Wilson CM, Smith-Knuppel TK, Cheung MC, Whittemore VH, King TM, Northrup H. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 2007; 9 (2): 88–100.
6. Bauman JA, Feoli E, Romanelli P, Doyle WK, Devinsky O, Weiner HL. Multistage Epilepsy Surgery: Safety, Efficacy, and Utility of a Novel Approach in Pediatric Extratemporal Epilepsy. *Neurosurgery* 2005; 56 (2): 318–34.
7. Bernstein J, Robbins TO. Renal involvement in tuberous sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 615.
8. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries, Petrus J, Whittemore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebwohl D, Budde K. Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioliomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2013; 381 (9869): 817–24.

9. Bundesministerium der Justiz. Bundesdatenschutzgesetz: § 3 Weitere Begriffsbestimmungen, 1990.
10. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000; 97 (11): 6085–90.
11. Castagnetti M, Vezzù B, Laverda A, Zampieri S, Rigamonti W. Urological counseling and followup in pediatric tuberous sclerosis complex. *J. Urol.* 2007; 178 (5): 2155–9.
12. Castro M, Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107 (1): 189–95.
13. Chong ZZ, Shang YC, Zhang L, Wang S, Maiese K. Mammalian Target of Rapamycin: Hitting the Bull's-Eye for Neurological Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2010; 3 (6): 374–91.
14. Chopra M, Lawson JA, Wilson M, Kennedy SE, Taylor P, Buckley MF, Wargon O, Parasivam G, Camphausen C, Yates D, Mowat D. An Australian tuberous sclerosis cohort: Are surveillance guidelines being met? *Journal of Paediatrics and Child Health* 2011; 47.
15. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010; 51 (7): 1236–41.
16. Connolly MB, Henderson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst* 2006; 22 (8): 896–908.
17. Curatolo P. Vigabatrin for refractory partial seizures in children with tuberous sclerosis. *Neuropediatrics* 1994; 25 (1): 55.
18. Curatolo P, Bombardieri R, Cerminara C. Current management for epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19 (2): 119–23.

19. Curatolo P, Bombardieri R, Jóźwiak S. Tuberous sclerosis. *The Lancet* 2008; 372 (9639): 657–68.
20. Dabora SL, Jóźwiak S, Franz DN, Roberts PS, Nieto A, Chung J, Choy YS, Reeve MP, Thiele EA, Egelhoff JC, Kasprzyk-Obara J, Domańska-Pakiela D, Kwiatkowski DJ. Mutational Analysis in a Cohort of 224 Tuberous Sclerosis Patients Indicates Increased Severity of TSC2, Compared with TSC1: Disease in Multiple Organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001 (68): 64–80.
21. Devlin LA, Shepherd CH, Crawford H, Morrison PJ. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48 (6): 495–9.
22. Eggert K, Oertel WH, Lees AJ. Safety and efficacy of tolcapone in the long-term use in Parkinson disease: an observational study. *Clinical neuropharmacology* 2014; 37 (1): 1–5.
23. Ekici MA, Kumandas S, Per H, Tucer B, Gumus H, Canoz O, Kurtsoy A. Surgical timing of the subependymal giant cell astrocytoma (sega) with the patients of tuberous sclerosis complex. *Turkish Neurosurgery* 2010.
24. Elliott RE, Carlson C, Kalhorn SP, Moshel YA, Weiner HL, Devinsky O, Doyle WK. Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: Vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy & Behavior* 2009; 16 (3): 454–60.
25. Engel J JR, van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann L. Outcome with respect to epileptic seizures: Engel J Jr (ed) *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd Ed. Raven Press 1993: 609–22.
26. Europäische Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 Amtsblatt Nr. L 018 vom 22/01/2000 S. 0001 - 0005, 1999.
27. Ewalt DH, Diamond N, Rees C, Sparagana SP, Delgado MR, Batchelor L, Roach ES. Long-Term Outcome of Transcatheter Embolization of renal Angiomyolipomas due to Tuberous Sclerosis Complex. *The Journal of Urology* 2005; 174 (5): 1764–6.

28. Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkilis A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51 (5): 899–908.
29. Franz DN, Belousova E, Sparagana SP, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, Vries PJ de, Whittemore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebwohl D, Sahmoud T, Jóźwiak S. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* 2013; 381 (9861): 125–32.
30. Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX. Tuberous Sclerosis Complex: Neurological, Renal and Pulmonary Manifestations. *Neuropediatrics* 2010; 41 (05): 199–208.
31. Gama, H. P. P., da Rocha, A. J., Valerio, R. M. F., da Silva, C. J., Garcia, L. A. L. Hippocampal Abnormalities in an MR Imaging Series of Patients with Tuberous Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 2010; 31 (6): 1059–62.
32. George R, Sonnen A, Upton A, Salinsky M, Ristanovic R, Bergen D, Mirza W, Rosenfeld W, Naritoku D, Manon-Espaillat R, Barolat G, Willis J, Stefan H, Treig T, Hufnagel A, Kuzniecky R., Uhtman B, Wilder BJ, Augustinsson L, Ben-Menachem E, Ramsay E, Wernicke JF, Tarver WB. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45 (2): 224–30.
33. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese J, Schöffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *Journal of neurology* 2012; 259 (11): 2376–84.

34. Hamer HM, Kostev K. Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective, database study of drug prescriptions. *CNS drugs* 2014; 28 (8): 753–9.
35. Hancock E, Osborne JP. Topical Review: Vigabatrin in the Treatment of Infantile Spasms in Tuberous Sclerosis: Literature Review. *Journal of Child Neurology* 1999; 14 (2): 71–4.
36. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, Henry TR, Collins SD, Vaughn BV, Gilmartin RC, Labar DR, Morris GL3, Salinsky MC, Osorio I, Ristanovic RK, Labiner DM, Jones JC, Murphy JV, Ney GC, Wheless JW. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51 (1): 48–55.
37. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J. Child Neurol.* 2006; 21 (3): 193–8.
38. Henske EP, Wessner LL, Golden J, Scheithauer BW, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Klein-Szanto AJ, Kwiatkowski DJ, Yeung RS. Loss of tuberin in both subependymal giant cell astrocytomas and angiomyolipomas supports a two-hit model for the pathogenesis of tuberous sclerosis tumors. *The American Journal of Pathology* 1997; 151 (6): 1639–47.
39. Holmes GL, Stafstrom CE. Tuberous Sclerosis Complex and Epilepsy: Recent Developments and Future Challenges. *Epilepsia* 2007; 48.
40. Jansen FE, van Huffelen, Alexander C, Algra A, van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic review. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1477–84.
41. Jansen FE, Vincken KL, Algra A, Anbeek P, Braams O, Nellist M, Zonnenberg BA, Jennekens-Schinkel A, Ouweland, A. van den, Halley D, Huffelen, A. C. van, van Nieuwenhuizen O. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008; 70 (12): 916–23.

42. Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, Martyn C, Harris T, Bolton PF. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33 (2): 335–44.
43. Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, Sampson JR, Cheadle JP. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2-and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999; 64 (5): 1305–15.
44. Jóźwiak J, Galus R. Molecular implications of skin lesions in tuberous sclerosis. *Am J Dermatopathol* 2008; 30 (3): 256–61.
45. Jóźwiak S, Goodman M, Lamm SH. Poor Mental Development in Patients With Tuberous Sclerosis Complex. *Arch Neurol* 1998; 55 (3): 379.
46. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakieła D, Lojszczyk B, Syczewska M, Chmielewski D, Dunin-Wąsowicz D, Kmiec T, Szymkiewicz-Dangel J, Kornacka M, Kawalec W, Kuczyński D, Borkowska J, Tomaszek K, Jurkiewicz E, Respondek-Liberska M. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2011; 15 (5): 424–31.
47. Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of Diagnostic Criteria of Tuberous Sclerosis Complex in Pediatric Patients. *J Child Neurol* 2000; 15 (10): 652–9.
48. Jóźwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Michałowicz R, Chmielik J. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int. J. Dermatol.* 1998; 37 (12): 911–7.
49. Jr. Henry J. Baskin. The pathogenesis and imaging of the tuberous sclerosis complex. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (9): 936–52.
50. Juvet SC, McCormack FX, Kwiatkowski DJ, Downey GP. Molecular Pathogenesis of Lymphangiomyomatosis: Lessons Learned from Orphans. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36 (4): 398–408.

51. Karceski S, Schachter S. Vagus Nerve Stimulation Therapy for the Treatment of Epilepsy. In: UpToDate (Hrsg.). UpToDate. Waltham, MA, 2013.
52. Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, Whiting SE, Resnick TJ, Alvarez LA, Morrison G, Ragheb J, Prats A, Dean P, Gilman J, Duchowny MS. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000; 41 (9): 1206–13.
53. Kossoff, Eric H. W. The Ketogenic Diet. In: UpToDate (Hrsg.). UpToDate. Waltham, MA, 2013.
54. Kossoff, Eric H. W., Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46 (10): 1684–6.
55. Kotulska K, Borkowska J, Mander M, Roszkowski M, Jurkiewicz E, Grajkowska W, Bilska M, Jóźwiak S. Congenital subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis complex. *Child's nervous system ChNS official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2014; 30 (12): 2037–42.
56. Krsek P, Jahodova A, Kyncl M, Kudr M, Komarek V, Jezdik P, Jayakar P, Miller I, Korman B, Rey G, Resnick T, Duchowny M. Predictors of seizure-free outcome after epilepsy surgery for pediatric tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2013; 54.
57. Krueger DA, Care MM, Holland K, Agricola K, Tudor C, Mangeshkar P, Wilson Kimberly A., Byars A, Sahmoud T, Franz DN. Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 363 (19): 1801–11.
58. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, Anderson AE, Agricola K, Tudor C, Mays M, Lopez CM, Kim M, Franz DN. Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Annals of Neurology* 2013; 74.
59. Madhavan D, Schaffer S, Yankovsky A, Arzimanoglou A, Renaldo F, Zaroff CM, LaJoie J, Weiner HL, Andermann E, Franz DN, Leonard J, Connolly MB, Cascino



- GD, Devinsky O. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1625–8.
60. Major P, Thiele EA. Vagus nerve stimulation for intractable epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy & Behavior* 2008; 13 (2): 357–60.
  61. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff, Eric H. W. Discontinuing the Ketogenic Diet in Seizure-Free Children: Recurrence and Risk Factors. *Epilepsia* 2007; 48 (1): 187–90.
  62. O'Callaghan F, Shiell A, Osborne JP, Martyn C. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet* 1998 (351): 1490.
  63. Ochi A, Hung R, Weiss S, Widjaja E, To T, Nawa Y, Shima T, Go C, Akiyama T, Donner E, Drake JM, Rutka JT, Snead OC, Otsubo H. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2011; 52 (11): 1986–94.
  64. Offermann C. Gutachten: SecuTrial 2.1 in Compliance mit AMG/GCP und FDA 21CFR Part 11, 2007.
  65. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1184: 87–105.
  66. Osborne JP, Fryer AE, Webb DW. Epidemiology of Tuberous Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 615.
  67. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Hoopen LW ten, Vergouwe Y, Moll HA, Wit MY de. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2015; 56 (8): 1239–45.
  68. Pascual-Castroviejo I. Neurosurgical treatment of tuberous sclerosis complex lesions. *Childs Nerv Syst* 2011; 27 (8): 1211–9.
  69. Pellizzi GB. Contributo allo studio dell'idiozia: rivisita sperimentale di freniatria e medicine legate delle alienazioni mental. *Riv Sper Freniatr* 1901 (27): 265–9.

70. Penry JK, Dean JC. Prevention of Intractable Partial Seizures by Intermittent Vagal Stimulation in Humans: Preliminary Results. *Epilepsia* 1990; 31 (s2): S40-S43.
71. Perot P. Tuberous Sclerosis. *Arch Neurol* 1966; 15 (5): 498.
72. Potter H. Tuberous sclerosis complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland.
73. Rakowski SK, Winterkorn EB, Paul E, Steele DJR, Halpern EF, Thiele EA. Renal manifestations of tuberous sclerosis complex: Incidence, prognosis, and predictive factors. *Kidney Int.* 2006; 70 (10): 1777–82.
74. Rayer, Pierre François Olive. *Traité théorique et pratique des maladies de la peau.* 2nd ed. Paris, France JB Baillière 1835. *Arch Neurol* 1998; 55 (9): 1257–8.
75. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS, Northrup H. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: Recommendations for Diagnostic Evaluation. *J Child Neurol* 1999; 14 (6): 401–7.
76. Roach ES, Sparagana SP. Diagnosis of Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 643–9.
77. Rosenow F. Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie: Das Minimal-Dataset für eine Epilepsiechirurgische Datenbank. *Z. Epileptol.* 2007; 20 (4): 232–5.
78. Rosenow F, Lüders HO. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124 (Pt 9): 1683–700.
79. Rott H, Hehn H, Mayer K, Wienecke R. Tuberöse Sklerose: Eine Krankheit, die (auch) unter die Haut geht. Wiesbaden: Verl.- und Werbeges. f. polit. Meinungsbildung, 2007.
80. Rott H, Mayer K, Walther B, Wienecke R. Zur Geschichte der Tuberösen Sklerose: zusammengestellt zum 20-jährigen Jubiläum 2005 des Tuberöse Sklerose Deutschland e.V. Oestrich-Winkel, 2005.

81. Ryther RCC, Wong M. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Inhibition: Potential for Antiseizure, Antiepileptogenic, and Epileptostatic Therapy. *Current neurology and neuroscience reports* 2012; 12 (4).
82. Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, Elfferich P, Wouters C, Maat-Kievit A, Zonnenberg BA, Verhoef S, Halley D, van den Ouweland A. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype – phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 2005; 13 (6): 731–41.
83. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007; 57 (2): 189–202.
84. Seibert D, Hong C, Takeuchi F, Olsen C, Hathaway O, Moss J, Darling TN. Recognition of Tuberous Sclerosis in Adult Women: Delayed Presentation with Life-Threatening Consequences. *Ann Intern Med* 2011; 154 (12): 806-13, W-294.
85. Shepherd CW, Beard CM, Gomez MR, Kurland LT, Whisnant JP. Tuberous sclerosis complex in Olmsted County Minnesota 1950-1989. *Arch Neurol* 1991 (48): 400–1.
86. Staley BA, Vail EA, Thiele EA. Tuberous Sclerosis Complex: Diagnostic Challenges, Presenting Symptoms, and Commonly Missed Signs. *Pediatrics* 2011; 127 (1): e117-e125.
87. Sue Hake. Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis. *The Ochsner Journal* 2010; 10 (3): 200–4.
88. Sugiyama I, Imai K, Yamaguchi Y, Ochi A, Akizuki Y, Go C, Akiyama T, Snead OC, Rutka JT, Drake JM, Widjaja E, Chuang SH, Cheyne D, Otsubo H. Localization of epileptic foci in children with intractable epilepsy secondary to multiple cortical tubers by using synthetic aperture magnetometry kurtosis. *J Neurosurg Pediatr* 2009; 4 (6): 515–22.

89. Taveira-DaSilva AM, Moss J. Clinical features, epidemiology, and therapy of lymphangioliomyomatosis. *Clinical epidemiology* 2015; 7: 249–57.
90. Thiele EA. Managing Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *J Child Neurol* 2004; 19 (9): 680–6.
91. Unlu E, Balta I, Unlu S. Multiple ungual fibromas as an only cutaneous manifestation of tuberous sclerosis complex. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology* 2014; 80 (5): 464–5.
92. Urban T, Lazor R, Lacronique J, Murriss M, Labrune S, Valeyre D, Cordier JF. Pulmonary lymphangioliomyomatosis. A study of 69 patients. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). Medicine (Baltimore)* 1999; 78 (5): 321–37.
93. Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, Smith LT, Sybert VP. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J. Pediatr.* 1996; 129 (3): 355–61.
94. Verhoef S, Bakker L, Tempelaars, Anita M. P., Hesseling-Janssen, Arjenne L. W., Mazurczak T, Jóźwiak S, Fois A, Bartalini G, Zonnenberg BA, van Essen, Anthonie J., Lindhout D, Halley D, van den Ouweland A. High Rate of Mosaicism in Tuberous Sclerosis Complex. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 64: 1632–7.
95. Vries PJ de, Hunt A, Bolton PF. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC). *Eur Child Adolesc Psychiatry*; 16 (1): 16–24.
96. Wackwitz B. TOSCA: An international disease registry collecting data on manifestations, interventions and outcomes in patients with tuberous sclerosis complex. [29.8.2013], Online: [http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-details/\\_895](http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/datenbanken-zu-arzneimitteln/nisdb/nis-details/_895).
97. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I, West J. Trends in the Prevalence of Tuberous Sclerosis Complex Manifestations: An Epidemiological Study of 166 Japanese Patients. *PLoS ONE* 2013; 8 (5): e63910.

98. Webb DW, Clarke A, Fryer AE, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br. J. Dermatol.* 1996; 135 (1): 1–5.
99. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. On the incidence of fits and mental retardation in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1991; 28 (6): 395–7.
100. Weiner HL. Epilepsy Surgery in Young Children With Tuberous Sclerosis: Results of a Novel Approach. *Pediatrics* 2006; 117 (5): 1494–502.
101. Weiner HL, Ferraris N, LaJoie J, Miles D, Devinsky O. Epilepsy surgery for children with tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2004; 19 (9): 687–9.
102. Wiederholt W, Gomez MR, Kurland LT. Incidence and prevalence of tuberous sclerosis in Rochester Minnesota 1950 through 1982. *Neurology* 1985 (35): 600–3.
103. Wieser HG, Blume WT, Fish D, Goldensohn E, Hufnagel A, King D, Sperling, Lüders H, Pedley TA. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery: ILAE Commission Report. *Epilepsia* 2001; 42: 282–6.
104. Wu JY, Salamon N, Kirsch HE, Mantle MM, Nagarajan SS, Kurelowech L, Aung MH, Sankar R, Shields WD, Mathern GW. Noninvasive testing, early surgery, and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010; 74 (5): 392–8.
105. Yates JR, MacLean C, Higgins JNP, Humphrey A, Le Marechal K, Clifford M, Carcani-Rathwell I, Sampson JR, Bolton PF. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood* 2011; 96 (11): 1020–5.
106. Zhao G, Shan Y, Du J, Ling F. Case report: Epilepsy surgery for tuberous sclerosis complex: a case report and literature review. *Chinese Medical Journal* 2008; 121 (10): 959–60.

# Anhang

## Schulungsfolien für die Einweisung in die Datenbank



### Projektskizze

- Retrospektive Datenerhebung
- Monitoring basierend
- Ziel: Bessere Kollektivbeschreibung

3

### EpiSurge

- Online Datenbank -> komplett Internet-basiert
- Zertifizierte Sicherheit -> jeder Schritt wird dokumentiert

4

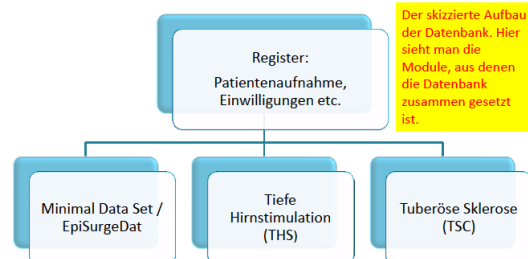
### Aufbau

- Modular konzipiert:
  - Hauptprojekt = Register logistische Informationen
  - Unterprojekte: Minimal Data Set Tiefenhirnstimulation etc.

Jeder Patient muss als erstes im Register angelegt werden, bevor er in einem Unterprojekt angelegt werden kann

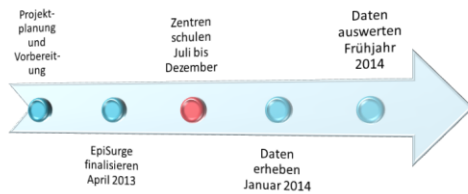
6

### Design EpiSurge



7

## Zeitleiste



9

## Ziele

- Etablierung der Datenbank

10

## Anforderungen

- Folgeethikantrag
  - Marburger Ethikantrag in der Datenbank hinterlegt

Jedes Zentrum, das an diesem Projekt teilnimmt, benötigt einen Folgeethikantrag der zuständigen Ethikkommission.

Diese Anträge werden von Marburg aus organisiert und sind bereits in der Bearbeitung. Sie werden bei einem positiven Votum Ihrer Ethikkommission benachrichtigt.

11

Start

- Browser starten
- Internetadresse (URL) der Studiendatenbank (Trainingsversion oder Produktivversion) eingeben:  
<https://knp.interactive-systems.de/cgi-bin/WebObjects/ST21-setup-DataCapture.woa/wa/choose?customer=EPI>
- Tipp: URL in Bookmarks anlegen

13

## Anmeldung



## EPILEPSIE CHIRURGIE REGISTER

### Epilepsie-Chirurgie Longitudinal-Study

(Epilepsie-Chirurgie)

Welcome to the clinical case data base of the AG Epilepsiechirurgie!

Please note that this is NOT the productive version yet and forms may be changed. So use this for training- and evaluation-only yet.

User-ID


Password


Bei der ersten Anmeldung werden Sie automatisch aufgefördert Ihr Passwort zu individualisieren.

Bei der ersten Anmeldung werden Sie automatisch aufgefordert Ihr Passwort zu individualisieren.

14

# Willkommen



 **Study Database Ad Epilepsy Surgery**  
Date: 07.03.2015 - 15:02 (GMT)  
Participant: Sabine Traubach

Home | Participate | Database | Contact Us | Help

**Study Database Ad Epilepsy Surgery**

This database has been established to collect clinical data of epilepsy patients for

- Multicentre quality control of surgical treatment of epilepsy
- Clinical characterization of patients refractory to medical treatment

Please recognize that the project "Epilepsy surgery data" does only imply collection of clinical data. Its investigation is conducted on the patient, due to multi-participatory.

Please, make sure that the patient has given written informed consent before registration and data entry.

We appreciate you get a productivity-gaining by this system. Using the system you can visit data entry

**Download area**

**Epilepsy surgery main database**

[Das Manual Datenbank für die Epilepsiechirurgischen Datenbanken](#) [Datenbank/Manual\\_Database](#)

[Publikation der Ergebnisse der National Database Epilepsy](#) [Datenbank/Results\\_National Database](#)

[Erklärung des Standards in der neurochirurgischen, klinischen und psychologischen Epilepsiediagnostik](#) [Datenbank/Erklärung des Standards in der neurochirurgischen, klinischen und psychologischen Epilepsiediagnostik](#)

[Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft für psychosomatische Epilepsiediagnostik 30.2009](#) [Datenbank/Mitteilungen der Arbeitsgemeinschaft für psychosomatische Epilepsiediagnostik 30.2009](#)

**Patient registration and informed consents**

[Manual Database Version 1.2.2 \(Patienten\)](#) [Datenbank/Manual\\_Database\\_Version\\_1.2.2 \(Patienten\)](#)

[Standardisierte Neurochirurgische Assessment of Patients](#) [Datenbank/Standardisierte Neurochirurgische Assessment of Patients](#)

[Standardized Clinical Consents](#) [Datenbank/Standardized Clinical Consents](#)

[Patient Informed consent and informed consent \(Patienten\)](#) [Datenbank/Patient Informed consent and informed consent \(Patienten\)](#)

**Navigation**

[Home](#) [Participate](#) [Database](#) [Contact Us](#) [Help](#)

Hier können im Navigationsfeld bei „Select“ bereits angelegte Patienten aufgerufen werden

Dies ist die Willkommenseite. Hier finden Sie im Download Bereich nützliche Dateien zum Herunterladen, wie zum Beispiel die Patienteneinwilligungen.

Bitte verwenden Sie während der gesamten Benutzung die Navigationsleiste die Sie in der oberen rechten Ecke vorfinden

15

## Navigation

In der Navigationsleiste können Sie unter „My Account“ Ihre Daten einsehen und gegebenenfalls erweitern oder korrigieren.

16

## Navigation

Bitte beim Navigieren durch die Datenbank IMMER die „back“ Taste im Navigationsfeld benutzen und nicht die Browsereigenen „Vor- und Zurück-Tasten“, da sie sonst aus der Homepage heraus gehen.

17

## Patienten im Register anlegen

Um einen neuen Patienten im Register anzulegen, klicken Sie bitte im Navigationsfeld auf „New Patient“

19

## Patienten im Register anlegen

Nun erscheint in Ihrem Browser diese Seite und Sie legen den neuen Patienten zuerst im Register an:

20

## Patienten im Register anlegen

Haben Sie das Register ausgewählt, erscheint nun folgende Seite. Hier erscheint das erste Mal das Pseudonym das von der Datenbank für jeden Patienten automatisch erstellt. Ein Pseudonym besteht immer aus drei Buchstaben und drei Zahlen

Bei dem Datum müssen Sie das aktuelle Datum eintragen.

aktuelles Datum

21

## Dateneingabe

Pseudonym (Pat-ID) wird generiert

Pseudonym merken!!

Diese Daten werden NICHT GESPEICHERT. Sie müssen diese Seite unbedingt ausdrucken und abheften, sonst ist eine Zuordnung von Pseudonym und Patienten nicht mehr möglich!

22



## Dateneingabe

Nachdem Sie die Daten eingegeben haben, drucken Sie dieses Formular bitte unbedingt aus.

23

## Patientenidentifikationsdaten drucken!

24

## Bestätigung

Nun erscheint dieses Fenster, das Ihnen bestätigt, dass Sie den Patienten erfolgreich im Register angelegt haben.

25

## Dateneingabe

Dies ist das Register. Die graue Box ist eine Formularfamilie. In diesem Fall besteht sie aus nur einem Formular. Wenn Sie die Formularfamilie anklicken gelangen Sie zu den auszufüllenden Fragen.

26

## Dateneingabe

So sieht ein Formular aus. Wenn Sie es fertig ausgefüllt haben, müssen Sie am Seitenende Ihre Eingaben mit „Save“ bestätigen.

27

## Dateneingabe

Haben Sie ein Formular bestätigt, erscheint folgende Seite. Hier können Sie entscheiden, ob Sie zurück zu dem Formular möchten, zu der Übersicht, oder (falls mehrere Formulare in einer Formularfamilie existieren) direkt zum nächsten Formular weiter gehen.

28

## Neuen Patienten anlegen

Nachdem Sie einen Patienten im Register angelegt haben, können Sie einen Patienten in einem Unterprojekt anlegen. In unserem Fall ist es das Unterprojekt „Tuberous Sclerosis Complex“.

Um einen Patienten im Unterprojekt anzulegen, klicken Sie bitte erneut auf „New Patient“ in der Navigationsleiste.

30

## New patient

You can either create a new patient or take an existing patient over into a part project.

Select a project: < Please choose >

Nun erscheint, wie vorher, diese Seite und Sie wählen bitte das Projekt „Tuberous Sclerosis“.

31

## Dateneingabe

32

## Dateneingabe

Für diese Studie bitte den ersten, sowie den letzten Krankenhaus-Kontakt/-Aufenthalt eingeben. Sowie eventuell besondere Aufenthalte (z.B. OP)

Auf der folgenden Seite geben Sie nun das Pseudonym Ihres Patienten ein. Das Pseudonym erhalten Sie durch das Anlegen des Patienten im Register.

Unbedingt beachten: Das hier geforderte Datum ist das der Akte. Also das Datum von dem Sie die Daten des Patienten eingeben wollen.

**Datum der Akte!!!**

33

## Dateneingabe

Haben Sie alles ausgefüllt, erscheint nun diese Seite, die bestätigt, dass der Patient nun in dem gewünschten Unterprojekt angelegt ist.

34

## Dateneingabe

Dies ist die Übersicht der einzugebenden Daten des Projektes.

Hier können Sie zwischen dem Register und dem THS Projekt wechseln.

35

## Formularfamilien

Besteht eine Formularfamilie aus mehreren Formularen, erscheinen die beinhalteten Formulare an auf der unteren Seite, wenn Sie eine Formularfamilie auswählen.

Um in ein Formular zu gelangen, klicken Sie auf ein Formular.

36

## Dateneingabe

Exemplarisch ist hier das Formular „Demographic“ abgebildet. So sehen Formulare aus.

37

## Fehlermeldungen

Falls Sie ein Mal vergessen haben sollten, eine nötige Information anzugeben, erscheint über dem Formular in einem roten Balken eine Fehlermeldung, wenn Sie versuchen dieses Formular zu speichern. Werden die benötigten Daten nicht eingegeben, können Sie das Formular nicht speichern.

Wie Sie dies umgehen können, wird später noch erklärt.

Bei den Fragen, wo es eine Eingabe erforderlich ist, ist dies mit roter Schrift markiert.

38

## Übersicht

39

## Formularfamilien

40

## Neue Visite erstellen

Um einen Verlauf des Patienten anzulegen, ist es nötig neue Visiten anzulegen. Um dies zu tun, klicken Sie in der Übersicht auf „Next Visit“ und tragen das gewünschte Datum ein.

Bei dem THS Projekt können Sie als Besonderheit die Möglichkeit wählen, eine spezielle Visite „One Month after Implantation“ anzulegen. Hier werden gezielt die psychologischen Formulare zur Kontrolle der psychischen Stabilität eines Patienten noch ein Mal abgefragt.

42

## Dateneingabe

**Next visit**

Please specify if the next visit is a regular or unscheduled visit in compliance with the study protocol. Unscheduled visits are ignored during the generation of the regular visit plan.

**"Follow up 2"**

Date: 07 - 07 - 2012 dd.mm.yyyy (CET/CEST)

Hier können Sie das gewünschte Datum eintragen, an dem zu dem Patienten Daten erfasst worden sind.

43

## Neue Visite erstellt

**Baseline und Follow-Ups** General Forms (visit-independent)

	Baseline	Follow-up 2	Next visit
Planned visits	13.07.12	13.07.12	-
Data entry	30.07.12	-	-
Base Data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assessment, Planning, Benefit & Risk Estimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treatment / OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postoperatively (Post OP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

So sieht eine neue Visite aus.

44

## Datum ändern

**Baseline und Follow-Ups** Visit-independent Forms

	Baseline	Next visit
Planned visits	05.11.12	20.08.12
Data entry		
Base Data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychopathology and Neuropsychology	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assessment, Planning, Benefit & Risk Estimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treatment / OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outcome / Postoperatively (Post OP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Sie können nachträglich ein Datum einer bereits existierenden Visite korrigieren, falls das nötig sein sollte. Dazu wählen Sie „Edit Baseline and Follow Ups“. Nachdem Sie das Datum geändert haben, wird es Ihnen ein Mal in der Vorschau gezeigt, was Sie durch Bestätigung speichern.

45

## Datum ändern

**Edit Baseline und Follow-Ups**

After date change all subsequent visits will be shifted accordingly as long as the dates has not been changed for theirs. The last scheduled or the last unscheduled visit of the same type without data entry can be deleted.

Entry date	05.11.2003 (MEZ)	05.11.2003	dd.mm.yyyy (MEZ/MEST)
Baseline	05.11.2003 (MEZ)	05.11.2003	dd.mm.yyyy (MEZ/MEST)

Hier ist bitte nach korrigierter Datumseingabe ein Mal auf „Preview“ drücken und dann speichern.

46

## Visitenübergreifende Formulare

**Baseline und Follow-Ups** General Forms (visit-independent)

	Baseline	Next visit
Planned visits	13.07.12	-
Data entry		
Base Data	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnostics	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diagnosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assessment, Planning, Benefit & Risk Estimation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treatment / OP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Postoperatively (Post OP)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Für Anfalls-Charakterisierung und Medikation gibt es Visitenübergreifende Formulare. Dies ist nötig, da Medikamente und Anfälle auch außerhalb der geplanten Datenerfassung/Krankenhausaufenthaltes stattfinden.

48

## Visitenübergreifende Formulare

**Baseline und Follow-Ups** General Forms (visit-independent)

Seizures	<input type="checkbox"/>
Medication (antiepileptic drugs (AEDs))	<input type="checkbox"/>
Medication (other)	<input type="checkbox"/>
Discontinuation	<input type="checkbox"/>

Wenn Sie den Reiter „General Forms“ in der Übersicht anklicken, gelangen Sie nun in diese zweite Übersicht.

49

## Wiederholungsgruppen: erweitert das Formular

Wenn Sie in das „Seizure“ Formular auswählen, tragen Sie bitte Anfallstyp einzeln ein.

Um das Formular zu erweitern, um die weiteren Anfallstypen klassifizieren zu können, gibt es den „more“ Button.

Wenn Sie dies anklicken erscheint unter „#1 Seizure“ ein Duplikat mit der Unterüberschrift „2“.

50

## Katalog

Bei den visitenübergreifenden Formularen gibt es bei Medikation eine praktische Hilfe, die in den folgenden Seiten erklärt wird.

51

## Katalog

In „Medication (other)“ ist die gelbe Liste hinterlegt. Wenn Sie „Catalog“ wählen können Sie ein Medikament in dem neu erschienen Fenster eingeben und in gewünschter Dosierung und Titulierung anklicken. Ein Mal angeklickt erscheint es sofort in dem Formular. So sollen Flüchtigkeitsfehler minimiert werden und das Eingeben erleichtert werden.

52

## Katalog

Hier sehen Sie das Fenster, das erscheint, wenn Sie „Catalog“ wählen.

In dem Feld oben können Sie das Medikament, oder nur Teile des Namen angeben. Im unteren Bereich können Sie sogar durch bloßen anklicken auf die Buchstaben zum gewünschten Medikament kommen. Auch hier gilt: Bitte immer speichern und wenn Sie mehrere Medikamente eintragen möchten, existiert hier auch ein „more“ Button.

53

## Visitenausfüllstatus

Fertig ausgefüllte Formularfamilien werden in der Übersicht lila ausgefüllt.

Formularfamilien, in denen noch nicht alle Formulare ausgefüllt sind, erscheinen halb-lila, halb-grau.

Formularfamilien, in denen noch kein Formular ausgefüllt wurde, erscheinen transparent-grau.

55

## Zeitfenster

- Alle zwanzig Minuten sollten Daten gespeichert werden
- Oben im Browserfenster wird Restzeit angezeigt
- Dient der Sicherheitsvorkehrungen

Während des Bearbeitens einer Akte sollte dies kein Problem sein. Dieser Mechanismus dient Ihrer Sicherheit, falls Sie während einer Eingabe den Arbeitsplatz verlassen müssen und aus Versehen vergessen haben sollten, sich auszuloggen. So wird Ihr Account vor Missbrauch geschützt.

Bitte beachten:  
Wenn sich der Browser automatisch ausloggt, werden die Daten des offenen Formulars nicht gespeichert.

56

## Patienteneinwilligung

- Im Downloadbereich auf der Startseite einsehbar und zum herunterladen bereit

Download Bereich  
00 Registration for epilepsy surgery database  
Minimal DataSet Version 1.0 (Publication)  
Standards for Neuropsychology Assessment (Publication)  
Investigators contract (German)  
Patient (legal assistance) information and informed consent (German)  
Patient (adult) information and informed consent (German)  
Patient (child 10-17yrs) information and informed consent (German)  
Patient (youth 14-17yrs) information and informed consent (German)  
Patient changes to other centre (German)  
Study termination by patient form (German)  
Second Patient Form (English)  
Ethikantrag EpiSurgDat 01.07.2011

Sie benötigen zur Eingabe der Daten eine Patienteneinwilligung.  
Diese sind im Willkommensbereich hinterlegt.

57

## Hilfe Button

Welcome **Help** Logout  
Form completeness My Account Reports Messages  
New patient Select

In der Navigationsleiste gibt es einen „Help“ Button der Erklärungen enthält.

58

## Hilfe Button

Help - Form overview

Icon	Status	Description
	without db-table	These forms will not be stored in the database.
	not stored	No data has been entered yet.
	empty	The form has been saved empty. In the form family at least one form has been stored empty.
	partially filled	At least some data has been entered but not all mandatory fields have been filled.
	completely filled	All mandatory fields have been filled.
	validation	The rule validation of this form finished with problems (warning, error).
	comment	At least one comment has been posted.
	open query	At least one query is open.
	answered query	All queries in this form have been answered.
	resolved query	All queries have been resolved.

59

## Kommentare

Patient's comments

All Epilepsy-Chorages

Patient has given written informed consent regarding collection, storage, analysis and transfer of data and results of structural and functional imaging (e.g. MRI) processed above his medical history and treatment within the EEG-Neurology for anonymous analysis and scientific publication – data on written informed consent.

Patient has given written informed consent that she / he is interested in information about the possibility to participate in further scientific / clinical studies – data written informed consent was given.

Project 01: Epilepsy-Chorages main register

Patient has given written informed consent regarding participation in the Epilepsy-Chorages main register – data written informed consent was given.

Other studies

Is the patient currently participating in other studies? (Please specify name)

Study 1:  expected end of study:

Comment Query

Wichtige Funktion:  
Wenn Sie eine Frage kommentieren möchten, drücken Sie „Comment“

60

## Kommentare

DataCapture - 4.2.2.5 Comment (Epilepsy-Chorages) - Mozilla Firefox

Website: <https://www.epilepsy-chorages.de/>

Comment Document No: 591 - 2

Gender / Date of birth / Date of diagnosis

Gender?

Date of birth:

Dann erscheint ein neues Fenster, wo Sie die Frage auswählen können, an die Sie ein Kommentar anfügen möchten.

61

## Kommentare

DataCapture - 4.2.2.5 Comment (Epilepsy-Chorages) - Mozilla Firefox

Website: <https://www.epilepsy-chorages.de/>

Comment Document No: 591 - 2

Gender / Date of birth / Date of diagnosis

Gender?

Please enter your comment:

Cancel Save

Date of birth:

Mit „Save“ bestätigen Sie Ihren Kommentar.

62



## Kommentare

**Demographic** Document

**Personal data (mandatory)**

**c** Gender?  
☐ male ☒ female

Nach Bestätigung erscheint an der entsprechenden Frage ein „c“, das markiert, dass es einen Kommentar gibt. Wenn Sie erneut „Comment“ drücken, können Sie Ihren Kommentar erscheinen lassen.

63

## Kommentare

**Baseline und Follow Ups** General Forms (visit-independent)

	Baseline 13.07.12	Follow-up 2 30.07.12	Next visit -
Planned visits Data entry			
Base Data	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diagnostics	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diagnosis	<input checked="" type="checkbox"/>		
Assessment, Planning, Benefit & Risk Estimation	<input checked="" type="checkbox"/>		
Treatment / OP	<input checked="" type="checkbox"/>		
Postoperatively (Post OP)	<input checked="" type="checkbox"/>		

In der Formularfamilie ist ebenfalls mit einem „c“ markiert, dass hier mindestens ein Formular mit einem Kommentar hinterlegt ist.

64

## Fehlermeldung

**Surgical treatment**

**Please correct the marked invalid data.**  
**Please check marked entries before saving.**

Input required!  
 No. of surgery:  \*

Input required!  
 Input required for the sake of completeness.  
 Date of surgery:  -  mm/yyyy \*

Falls Fehlermeldungen erscheinen, die Sie im Moment noch nicht berichtigen können, wird Ihnen nachfolgend erklärt, wie Sie Ihre bisher eingetragenen Daten trotzdem speichern können.

65

## Fehlermeldung

☒ Check data

Am Ende jedes Formulars können Sie neben dem „Save“ Button die Checkbox „Check data“ demarkieren.

66

## Fehlermeldung

☒ Check data

Ein Mal anklicken, dann verschwindet die Markierung. Wenn Sie nun auf „Save“ drücken werden Ihre Daten trotz Fehlermeldung gespeichert.

67

## Fehlermeldung

**Baseline und Follow Ups** General Forms (visit-independent)

	Baseline 13.07.12	Follow-up 2 30.07.12	Next visit -
Planned visits Data entry			
Base Data	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diagnostics	<input checked="" type="checkbox"/>		
Diagnosis	<input checked="" type="checkbox"/>		
Assessment, Planning, Benefit & Risk Estimation	<input checked="" type="checkbox"/>		
Treatment / OP	<input checked="" type="checkbox"/>		
Postoperatively (Post OP)	<input checked="" type="checkbox"/>		

Damit Sie die Fehlermeldung leicht wieder finden, werden die Formularfamilien mit einem roten Ausrufezeichen markiert. Wenn bei den Fehlermeldungen die benötigten Korrekturen stattgefunden haben und Sie diese speichern, erlischt die Markierung.

68

## Query

- **Query-System zur Kommunikation mit den Moderatoren:**
  - Moderator kann Fragen (Queries) stellen
  - der Prüfarzt beantworten diese
  - der Moderator, wenn er mit der Antwort zufrieden ist, schließt sie

69

## Teilnehmerantrag

- Jeder Teilnehmer bekommt einen Teilnehmerantrag
- Ausfüllen und Fax an 03212 – 1357469
- Nach nachgewiesener Trainingsphase wird Benutzerkonto in Produktivphase geschaltet

**Jeder Teilnehmer bekommt einen Teilnehmerantrag. Wenn jeder Teilnehmer einen Testpatienten angelegt hat und alle Fragen bezüglich der Datenbank geklärt sind, schicken Sie bitte das ausgefüllte Formular an mich via FAX zurück. Nun werden sie für die produktive Version der Datenbank freigeschaltet und können Ihre Daten eingeben.**

70

## Fragen oder Anmerkungen?

Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an:

- Sabine Wachsmuth  
[sabinewachsmuth@web.de](mailto:sabinewachsmuth@web.de)
- Prof. Dr. Felix Rosenow  
[rosenow@med.uni-marburg.de](mailto:rosenow@med.uni-marburg.de)
- Secutrial-Support  
[cio@kompetenznetz-parkinson.de](mailto:cio@kompetenznetz-parkinson.de)

72



## Vorlage Studienausweis

## Studienausweis

Studienausweis für EpiSurgeDat			
<b>Vorname</b>		Anschrift	
<b>Nachname</b>		PLZ Ort	
Nr. #####		Telefonnummer	
<i>Kontakt Daten für Rückfragen:</i>			
Fachbereich Medizin		Sek.:	Andrea Schiller
Interdisziplinäres Epilepsiezentrum		Tel.:	06421 – 58 65435
	Hessen (EZH)	Fax:	06421 – 58 65444
Prof. Dr. Felix Rosenow		E-Mail:	rosenow@med.uni-marburg.de
	www.ag-		
Web:	epilepsiechirurgie.de	Anschrift:	Baldingerstraße
			35043 Marburg

## Positive Ethikkommissionsanträge

### Marburg

Philipps



Universität  
Marburg

Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn  
Prof. Dr. Felix Rosenow  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg  
GmbH, Standort Marburg  
Klinik für Neurologie  
Baldingerstraße  
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin  
Dekanat/Ethikkommission  
**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**

Tel.: 06421 586 6487  
Fax: 06421 586 6585  
Sek.: D. Raiss  
E-Mail: [ethikkom@post.med.uni-marburg.de](mailto:ethikkom@post.med.uni-marburg.de)  
Anschrift: Baldingerstrasse/Postfach 2360  
35032 Marburg  
Web: [www.med.uni-marburg.de/ethikkomm](http://www.med.uni-marburg.de/ethikkomm)  
Az.: 03/11  
Marburg, den 21.07.2011

N/ KKS Marburg

**Studie:** „Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat). Arbeitstitel: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)“.

Eingereichte Unterlagen:

1. Ihre Stellungnahme vom 08.07.2011 zu unserem Gutachten vom 31.01.2011,
2. Gutachten des Datenschutzbeauftragten der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Medizin,
3. Ethikantrag Version 2 vom 08.07.2011,
4. Datenschutzkonzept Version 2 v. 08.07.2011,
5. Minimal-Dataset, Veröffentlichung 2007, Zeitschrift für Epileptologie,
6. Patienteninformation und Einwilligungserklärung Version 2a vom 01.07.2011,
7. Patienteninformation und Einwilligungserklärung Kinder 10-13 Jahre, Version 2b vom 01.07.2011,
8. Patienteninformation und Einwilligungserklärung für Kinder und Jugendliche 14-17 Jahre, Version 2c v. 01.07.2011,
9. Information und Einwilligungserklärung für gesetzlichen Betreuer, Version 2d v. 01.07.2011,
10. Gutachten zur verwendeten Software „SecuTrial“,
11. Prüfartzvereinbarung,
12. Pseudonymisierungsbeschreibung,
13. Formular „Genehmigung Datenübermittlung“,
14. Formular „Widerufenklärung“,
15. Protokoll zur Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsie-Therapie e. V. (vorläufige Version, Stand 11.01.2011).

Sehr geehrter Herr Prof. Rosenow,

vielen Dank für die Stellungnahme zu unserem Gutachten vom 31.01.2011. Nach kritischer Durchsicht der oben aufgeführten und eingereichten Unterlagen ergeben sich nunmehr keine berufsethischen oder berufsrechtlichen Bedenken.

**Sekretariat:** Frau Raiss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr  
Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr

**Kommissionsmitglieder:** ☐ Prof. Dr. med. R. Berger, ☐ Prof. Dr. jur. G. Freund, ☐ Prof. Monika Böhm, ☐ Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, ☐ Prof. Dr. M. Koch, ☐ Prof. Dr. med. Gzubyko, ☐ Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), ☐ Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer, ☐ Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), ☐ Prof. Dr. med. R. Maier, ☐ Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, ☐ Prof. Dr. Konstantin Strauch, ☐ Prof. Dr. med. A. Neubauer, ☐ Dr. B. Tackenberg, ☐ Bettina Nieth, ☐ Dr. Thomas Neubert, PD Dr. C. Seifart

- 2 -

Hinsichtlich der zukünftigen Projekte im Rahmen einer Biomaterial-Datenbank sind gesonderte Ethikanträge zu stellen, bei dem jetzt vorgelegten Projekt sollen keine Materialien zur Biomaterialbank gesammelt oder verwendet werden.

Damit schließt die Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg ihr Gutachten mit einem

### **positiven Ethikkommissionsvotum**

ab.

Entsprechend der ausschließlich beratenden Funktion der Ethik-Kommission betrifft dieses Votum nur die ethische Beurteilung der Konzeption, der vorgesehenen Methoden, der Durchführung und Überwachung des betreffenden Projektes sowie der beabsichtigten Patientenaufklärung. Die ärztliche und juristische Verantwortung verbleibt jedoch uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Bitte geben Sie uns jede Änderung in der Protokolldurchführung bekannt. Es muss dann geklärt werden, ob das Votum der Ethik-Kommission noch Gültigkeit hat.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, muss der Vorsitzende der Ethik-Kommission unterrichtet werden.

Im Rahmen ihrer Beratungsaufgaben und unter Wahrnehmung der Schutzfunktion gegenüber den klinischen Forschern möchte Sie die Ethikkommission auf die „Vereinbarung über die Durchführung von klinischen Studien am Universitätsklinikum Gießen und Marburg“ vom 28.08.2009 aufmerksam machen. Diese Vereinbarung sieht vor, dass der Geschäftsführung der UKGM GmbH vor Beginn jeder klinischen Studie die Studienunterlagen vorzulegen sind. Die Einreichung der gemäß der Vereinbarung geforderten Unterlagen an die UKGM GmbH erfolgt über das Koordinierungszentrum für klinische Studien Marburg (KKS); die Checkliste und die Formulare finden Sie unter [www.kks.uni-marburg.de](http://www.kks.uni-marburg.de).

Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den ICH-GCP-Richtlinien.

Außerdem benötigt die Ethik-Kommission einen Bericht nach Abschluss der Studie.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
für die Ethik-Kommission des  
Fachbereichs Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter  
(Vorsitzender Ethikkommission)

**Ergänzungsantrag für Marburg**



Philipps-Universität - 35032 Marburg

Herrn  
Prof. Dr. Felix Rosenow  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Klinik für Neurologie  
Baldingerstraße  
D-35033 Marburg

Fachbereich Medizin

Dekanat/Ethikkommission

**Prof. Dr. med. Gerd Richter (Vors.)**

Tele: 06421 586 5437  
Fax: 06421 586 5095  
Sek: D. Ralss  
E-Mail: ethikkom@post.med.uni-marburg.de  
Anschr.: Baldingerstraße 23/2301  
35032 Marburg  
Web: www.med.uni-marburg.de/ethikkom  
Az: 0371

Marburg, den 05.07.2013

**Studie:** „Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten: epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat). Arbeitstitel: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)“.

Nachgereichte Unterlagen:

1. Information für Eltern und deren Kinder 05.03.2013
2. Information und Einverständnis für Patienten zwischen 6 bis 9 Jahren, Version 1, 05.03.2013

Sehr geehrter Herr Professor Rosenow,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 19.06.2013, in dem Sie darauf aufmerksam machen, dass aufgrund der Tatsache, dass ein Großteil der Patienten mit Epilepsie, die ein prächirurgisches Monitoring durchlaufen müssen, auch jünger sind als 10 Jahre, so dass Sie um Einschluss von Kindern im Alter von 6-9 Jahren bitten. Dazu legen Sie eine Patienteninformation und Einverständniserklärung für Kinder im Alter von 6-9 Jahren und eine Elterninformation vor. Hinsichtlich der Elterninformation bestehen keine Ablehnungsgründe. Hinsichtlich der Patienten-/Kinderaufklärung 6-9 Jahre ist allerdings zu fragen, ob diese Kinder in der Lage sind, eine Patienteninformation und Einwilligungserklärung von 8 Seiten zu lesen bzw. zu verstehen. Hier ist insbesondere wichtig, dass die Eltern mit dem Kind über die Teilnahme einer solchen Studie sprechen.

Ansonsten werden aber die beiden oben aufgeführten Informations- u. Einwilligungsschriften mit dem positiven Ethikkommissionsvotum vom 21.07.2013 aufgenommen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
für die Ethikkommission des  
Fachbereichs Medizin  
der Philipps-Universität Marburg

Prof. Dr. med. G. Richter  
(Vorsitzender)

**Sekretariat: Frau Ralss Montag – Donnerstag 8.00 – 12.00 Uhr, Freitag 8.00 – 11.00 Uhr**  
**Frau Backes Montag – Donnerstag 14.00 – 16.00 Uhr**

Kommissionsmitglieder: 1. Prof. Dr. med. R. Berger, 1. Prof. Dr. jur. G. Freund, 1. Prof. Monika Böhm, 1. Prof. Dr. med. J.-C. Krieg, 1. Prof. Dr. M. Koch, 1. Prof. Dr. med. Czubyko, 1. Prof. Dr. med. G. Richter (Vorsitzender), 1. Prof. Dr. rer. nat. H. Schäfer, 1. Prof. Dr. med. Uwe Wagner (stellvertretender Vorsitzender), 1. Prof. Dr. med. R. Maier, 1. Prof. Dr. med. N. Donner-Banzhoff, 1. Dr. rer. nat. Nina Timmesfeld, 1. Prof. Dr. med. A. Neubauer, 1. Dr. B. Tackenberg, 1. Bettina Nirth, 1. Dr. Thomas Neubert

## Kehl-Kork

### LANDESÄRZTEKAMMER BADEN-WÜRTTEMBERG

KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

#### ETHIK-KOMMISSION



Landesärztekammer Baden-Württemberg • Postfach 700361 • 70573 Stuttgart

01.10.2013

Vorab per Fax: 07851 841200

Ansprechpartnerin:  
lg.balle.helshani@lsek-bw.de  
Tel.: 0711 76989-91  
Fax: 0711 76989-856

Epilepsiezentrum Kork  
Frau Dr. med. Adelheid Wiemer-Kruel  
Herrn Dr. med. I. Bucurenciu  
Landstraße 1  
77694 Kehl

Cc: Universitätsklinikum Marburg, Herrn Prof. Dr. med. Felix Rosenow, per Fax: 06421 5865444

**Internes Aktenzeichen:** B-F-2013-059  
**Studienname:** EpiSurgeDat  
**Auftraggeber:** AG für präklinik, Epilepsiediagnostik u. operative Epilepsiebehandlung e.V. Bonn  
**Titel:** Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)

**Antrag vom:** 05.07.2013

Sehr geehrte Frau Dr. Wiemer-Kruel, sehr geehrter Herr Dr. Bucurenciu,

die Studie hat der Ethik-Kommission in ihrer Sitzung am 24.09.2013 zur berufsrechtlichen Beratung vorgelegen.

Von Seiten der Ethik-Kommission bestehen keine Bedenken. Die Kommission gibt folgenden Hinweis:

- Die Aufklärung für die jüngeren Kinder ist fast identisch mit jener für Jugendliche, sie ist zu lang und nicht altersgerecht.

#### Allgemeine Hinweise:

- **Sämtliche Dokumente** sind mit Versionsnummer und Versionsdatum zu versehen, um **geänderte Dokumente** voneinander unterscheiden zu können. Der Prüfplan ist zu unterschreiben (samt Datum, zu welchem unterschrieben wurde); Gleiches gilt für Amendments.
- Wir möchten Sie außerdem bitten, für eine raschere Bearbeitung bei zukünftigen Einreichungen jede einzelne Änderung im Text deutlich zu markieren (gestrichener Text wird durchgestrichen, ergänzter Text wird unterstrichen).

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer Studie beim Studienleiter und bei allen teilnehmenden Ärzten liegt.

Die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg setzt sich zusammen und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und der ICH-GCP-Leitlinie. Den Beratungen der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg liegt die Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki zugrunde.

Wir möchten darauf hinweisen, dass das Ergebnis der berufsrechtlichen Beratung und die studienrelevante Korrespondenz an die teilnehmenden Ärzte weiterzuleiten ist.

Jahnstraße 40 • 70597 Stuttgart • U5 U6 (Degerloch)  
Telefon 0711-76989-0 • Telefax 0711-76989-50  
Internet: www.aerztekammer-bw.de

Landesbank Baden-Württemberg • (BLZ 600 501 01) 7477 503 731  
Deutsche Apotheker- und Ärztebank Stuttgart • (BLZ 300 606 01) 000 1678 809  
Postbank Stuttgart • (BLZ 600 100 70) 164 04-703

### LANDESÄRZTEKAMMER BADEN-WÜRTTEMBERG

KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

#### ETHIK-KOMMISSION



Bitte teilen Sie uns das Ende der Studie mit und senden Sie uns eine Synopsis des Abschlussberichts.

Mit freundlichen Grüßen

*S. Hook*  
Dr. med. Georg Hook  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

#### Eingereichte Unterlagen:

**Mit Schreiben vom 02.09.2013**

- Ethikantrag Version 2 vom 01.07.2011
- Ergänzungsantrag an die EK-Marburg vom 19.06.2013
- Prüfplan undatiert
- Studienausweis vom 18.03.2013
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung für gesetzlich betreute Patienten und deren gesetzliche Be treuer Version 1 vom 01.07.2011
- Information und Einwilligungserklärung für Eltern vom 08.03.2013
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung Erwachsene Version 1 vom 01.07.2011
- Patienteninformation für Kinder 6-9 Jahre Version 1 vom 08.03.2013
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung 10-13 Jahre Version 1 vom 01.07.2011
- Patienteninformation und Einwilligungserklärung 14-17 Jahre Version 1 vom 01.07.2011
- Widerruf der Einwilligung zur Datenspeicherung vom 10.01.2011
- Genehmigung für Datenauswertung/Datenaustausch undatiert
- Pseudonymisierung in der Datenbank vom 01.02.2008
- Datenschutzkonzept Version 2 vom 08.07.2011
- Antwortschreiben zum Ergänzungsantrag der EK Marburg vom 05.07.2013
- Gutachten SecuTrial 2.1 vom 01.04.2007
- Liste der teilnehmenden Ärzte Version 2 vom 02.09.2013
- berufsrechtliche Beratung der Kommission für Ethik in der ärztlichen Forschung, des Fachbereichs Humanmedi- zin der Philipps Universität Marburg vom 18.06.2011, 21.07.2011 und vom 05.07.2013

**Anlage:** Teilnehmerliste der Sitzung

# Hamburg

Nachrichtlich: Herrn Prof. Dr. med. Felix Rosenow  
Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen (EHZ)  
rosenow@med.uni-marburg.de

Ärztekammer Hamburg, Postfach 76 61 00 22045 Hamburg

Herrn  
Dr. med. Michael Lanz  
Neurologie/ Epileptologie  
Ev. Krankenhaus Alsterdorf  
Bodelschwinghstraße 24  
22337 Hamburg



10.10.2013

**Bearb.-Nr.: MC-254/13 (bei Schriftwechsel bitte angeben)**  
Betr.: Schreiben des Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen vom 09.08.2013,  
06.09.2013 (eingegangen am 21.08.2013 und 11.09.2013) sowie E-Mail vom 10.10.2013

Sehr geehrter Herr Dr. Lanz,

wir bestätigen den Eingang der o.g. Schreiben und haben davon Kenntnis genommen, dass  
auf Grund eines positiven, für den koordinierenden Studienleiter erteilten Votums der Ethik-  
Kommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Hamburg die  
Studie

**Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten  
epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der  
Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen  
Syndromen (EpiSurgeDat)  
Arbeitstitel: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)**

durchgeführt wird.

Wir schließen uns dem vorbezeichneten Votum an und stimmen dem Vorhaben zu. Bei der  
Nachbegutachtung der o.g. Studie wurden die von der federführenden Ethik-Kommission  
beratenen Dokumente berücksichtigt. Wir gehen zudem davon aus, dass auch die  
vorliegende Patienteninformation und Einwilligungserklärung vom 12.08.2013 von der  
federführenden Ethik-Kommission zustimmend bewertet wurden.

Wir erlauben uns ferner folgende Hinweise:

- Die Patienteninformation und Einverständniserklärung sollten mit dem Briefkopf des  
jeweiligen Prüfzentrums versehen werden und bereits am Anfang die  
Kontaktinformation für den verantwortlichen lokalen Studienleiter enthalten.
- Die Angaben zum Datenschutz sollten anhand des beifügten Musters angepasst  
werden und in Aufklärung und Einwilligung identisch sein.

Zu Ihrer Information:

Nachbegutachtungen von Multicenterstudien finden bei der Ethik-Kommission der  
Ärztekammer Hamburg regelmäßig außerhalb der Sitzungen statt. Diese Prüfungen werden  
im Auftrag der Ethik-Kommission durchgeführt vom Vorsitzenden in Zusammenarbeit mit der  
Geschäftsführerin.

...2

Berlin: binkung  
Deutsche Ärztkammer, Postfach 76 61 00, Konto Nr. 0201346113  
02 01346113, 02 01346113

Weidestraße 122 b - 22083 Hamburg  
Telefon 040/20 22 99-240 - Fax 040/20 22 99-410

Bearb.-Nr.: MC-254/13 (bitte stets angeben)  
Studie: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)

- 2 -

Die Ethik-Kommission arbeitet auf der Grundlage deutschen Rechts und Berufsrechts sowie  
in Anlehnung an die ICH-GCP-Richtlinien.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

Prof. Dr. med. Th. Weber  
- Vorsitzender -

Malke Habeck-Heyer, Dipl.-Dok.  
Kommiss. Geschäftsführung der Kommission

Anlage: Gebührenbescheid direkt an das Interdisziplinäre Epilepsiezentrum Hessen (EIZ)

P.S.: Wir bitten darum, für diese nachbegutachtete Studie ggfs. keine SAE Meldungen zu übersenden, es sei denn,  
das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat sich verändert. In diesem Fall bitten wir, den Bereich eine Bewertung des Leiters  
der Klinischen Prüfung sowie der federführenden Ethik-Kommission beizufügen.



## Greifswald



Universitätsmedizin Greifswald • Fleischmannstraße 8 • D-17475 Greifswald

Philipps Universität  
Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen (EZH)  
Herr Prof. Dr. Felix Rosenow  
Baldingerstraße

## D-35043 Marburg

Studientitel: Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)

Antrag vom: 08.08.2013  
Eingegangen am: 20.08.2013  
Interne Reg.Nr.: BB 095/13

## Stellungnahme der Ethikkommission

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Rosenow,  
die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald hat die zum o.g. Versuchsplan eingereichten Unterlagen in ihrer Sitzung am 27.08.2013 geprüft.

Die Kommission stellte mehrheitlich fest, dass gegen die Durchführung der Studie keine ethischen und rechtlichen Bedenken bestehen, und schließt sich dem zustimmenden Votum der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vom 21.07.2011 an.

An dieser Studie wird in unserem Zuständigkeitsbereich teilnehmen:  
Prof. Dr. med. Uwe Runge  
Universitätsmedizin Greifswald  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Ferdinand-Sauerbruch-Straße  
17475 Greifswald

Die Ethik-Kommission macht darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens beim Studienleiter und allen beteiligten Ärzten liegt. Zusammensetzung und Arbeitsweise entsprechen den gesetzlichen Bestimmungen. Den Beratungen der Kommission liegt die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung zugrunde.

Die Mitglieder der Kommission wünschen Ihnen viel Erfolg bei der Durchführung des Vorhabens.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Siegmund  
Vorsitzender der Ethikkommission

## Ethikkommission

GESCHÄFTSSTELLE  
Universitätsmedizin Greifswald  
Ethikkommission  
Institut für Pharmakologie  
Felix-Husdorf-Str. 3  
D-17467 Greifswald

BEARBEITER  
Frau Dr. K. Seifert

DATUM  
28.08.2013

Telefon:  
+49 (0)3834 86-5044

Telefax:  
+49 (0)3834 86-5631

E-mail:  
ethik@uni-greifswald.de

Internet:  
www.medizin.uni-greifswald.de

Bankverbindung:  
Deutsche Bundesbank Rostock  
Konto-Nr.: 130 015 30  
BLZ: 130 070 00

USt-ID:  
DE17584813

Zur Bewertung haben der Kommission vorgelegen:

- Anschreiben vom 08.08.2013
- Ethikantrag, Version 2 vom 01.07.2013
- zustimmendes Votum der Ethikkommission Marburg vom 21.07.2011
- Information und Einwilligungserklärung für Patienten, Version vom 12.08.2013
- Information für gesetzlich betreute Patienten und deren gesetzliche Betreuer und Einwilligungserklärung, Version vom 12.08.2013
- Information für Eltern und Einwilligungserklärung, Version 1 vom 08.03.2013
- Information für Patienten für 6-9 Jahre und Einwilligungserklärung, Version 1 vom 18.03.2013
- Information für Patienten für 10-13 Jahre und Einwilligungserklärung, Version vom 12.03.2013
- Information für Patienten für 14-17 Jahre und Einwilligungserklärung, Version vom 12.03.2013
- Studienausweis, Version vom 18.03.2013
- Gutachten für SecuTrial 2.1 vom April 2007
- Datenschutzkonzept, Version vom 12.08.2013

Der Ethikkommission gehören an:

reguläre Mitglieder

Prof. Dr. M. Lerch\*  
Klinik für Innere Medizin A

Prof. Dr. R. Biffar\*  
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Prof. Dr. U. Runge\*<sup>a</sup>  
Klinik und Poliklinik für Neurologie

OA Dr. M. Gründling\*  
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. W. Siegmund\*  
Institut für Pharmakologie

Prof. Dr. Th. Kuhlmann  
Institut für Community Medicine

PD Dr. B. Bockelot  
Institut für Rechtsmedizin

Prof. Dr. H.-W. Eckert\*  
Fakultät für Rechts- und Staatswissenschaft

Prof. Dr. H. Assel  
Theologische Fakultät

Prof. Dr. H. Löffler  
Klinik und Poliklinik für Kindermedizin

PD Dr. med. M. Dulcek  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

PD Dr. H. C. Schöber  
Klinik für Innere Medizin, Klinikum Südsüd Rostock

Rahel Österreichler\*, Jz., Medizinstudentin

\*bei der Sitzung am 27.08.2013 anwesend  
\*an der Beschlussfassung nicht beteiligt

ständige Stellvertreter

Prof. Dr. J. Mayerle  
Klinik für Innere Medizin A

Dr. M. Becker  
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Prof. Dr. B. Rauch\*  
Institut für Pharmakologie

OA Dr. S. Friesicke  
Klinik für Innere Medizin B

Dr. Dr. G. Engel  
Universitätsapotheke

Prof. Dr. W. Hoffmann  
Institut für Community Medicine

Prof. Dr. W. Ioecks\*  
Fakultät für Rechts- und Staatswissenschaft

Prof. Dr. H. Lang und Prof. Dr. C. D. Classen  
Fakultät für Rechts- und Staatswissenschaft

Prof. Dr. M. Werner  
Institut für Philosophie

PD Dr. R. Bruns  
Klinik und Poliklinik für Kindermedizin

Prof. Dr. M. Zygmunt  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

PD Dr. R. Meilmann  
niedergelassener Internist, Greifswald

Jon Greinacher, Medizinstudent\*

SEITE 1/2

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD - KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
VORSTAND: Professor Andreas Greinacher (Vorstandsvorsitzender) - Professor Reiner Biffar - Gunter Götzel  
AUFSICHTSRATSVORSITZENDE: Sebastian Schröder  
Fleischmannstraße 8 - 17475 Greifswald - Tel.: +49(0)3834 86-0 - www.medizin.uni-greifswald.de

SEITE 2/2

UNIVERSITÄTSMEDIZIN GREIFSWALD - KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS  
VORSTAND: Professor Andreas Greinacher (Vorstandsvorsitzender) - Professor Reiner Biffar - Gunter Götzel  
AUFSICHTSRATSVORSITZENDE: Sebastian Schröder  
Fleischmannstraße 8 - 17475 Greifswald - Tel.: +49(0)3834 86-0 - www.medizin.uni-greifswald.de

## Berlin Charité

29/10/2013 09:27

(F&amp;K)

F.037/032



Charité 10117 Berlin

Herrn  
Prof. Martin Holtkamp  
Ev. Krankenhaus  
Königin Elisabeth Herzberge gGmbH  
Herzbergstr. 79  
10365 Berlin

Ethikkommission

Geschäftsstelle  
Geschäftsführerin: Dr. med. Katja Orzechowski  
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/450-517222  
Fax: 030/450-517952

http://ethikkommission.charite.de

cc: Prof. Dr. F. Rosenow per Fax: 06421 / 6865444

28.10.2013

Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)  
Arbeitstitel: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)  
Antragsnummer: EA2/163/13  
Vorgang vom 18.10.2013, Eingang am 24.10.2013

Sehr geehrter Herr Professor Holtkamp,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang des Schreibens von Herrn Prof. Rosenow vom 18.10.2013 mit Unterlagen zur o.g. Multicenterstudie, zu der bereits ein Ethik-Votum einer anderen deutschen Ethikkommission vorliegt und an der Sie sich beteiligen möchten.

Laut Berufsordnung der Ärztekammer Berlin vom September 2009, §15 Abs. 2 benötigen Berliner Ärzte für Multicenter-Studien (ausgenommen von Studien nach Arzneimittelgesetz) kein Votum der für sie zuständigen Ethikkommission, sofern ein Votum einer bei einer deutschen Ärztekammer oder Universität angesiedelten Ethikkommission vorliegt.

Mit dem Vorliegen des Votums der Ethikkommission der Universität Marburg ist diese Voraussetzung erfüllt; eine erneute Beratung der Studie durch die Ethikkommission der Charité ist somit nicht notwendig.

Dies ist kein Ethik-Votum und keine Genehmigung; die Unterlagen wurden nicht geprüft.

Die aktuelle Berufsordnung für Berliner Ärzte finden Sie unter

[http://www.aerztekammer-berlin.de/0arzt/30\\_Berufsrecht/06\\_Gesetze\\_Verordnungen/30\\_Berufsrecht/331\\_BerufsO\\_aktuell.pdf](http://www.aerztekammer-berlin.de/0arzt/30_Berufsrecht/06_Gesetze_Verordnungen/30_Berufsrecht/331_BerufsO_aktuell.pdf)  
die entsprechende Textstelle ist § 15 Abs. 2.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Schumannstr. 20/21 | 10096 Berlin | Telefon +49 30 450-0 | [www.charite.de](http://www.charite.de)  
Röntgenstr. 1 | 10117 Berlin | E-Mail: [kontakt@charite.de](mailto:kontakt@charite.de)

23/10/2013 09:28

(F&amp;K)

P.002/002

- 2 -

Sofort Sie dennoch gebührenpflichtig - das Votum der Ethikkommission der Charité beantragen möchten, reichen Sie bitte die auf der Website unserer Ethikkommission aufgeführten Unterlagen ein.

Sollte das Votum der Ethikkommission der Charité nicht beantragt wird, bitten wir Sie bzw. die studienorganisierende CRO, von der weiteren Zusendung zukünftiger Korrespondenz abzusehen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. K. Orzechowski  
Med. Geschäftsführerin

ZS/km/163 13 Holtkamp AV.doc

Kiel

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

**ETHIK-KOMMISSION**



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Prof. Dr. Med. Felix Rosenow  
Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen (EZH)  
Philipps-Universität  
Rudolf-Bultmannstr. 8  
  
35039 Marburg

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-53 33  
ethikkomm@email.uni-kiel.de

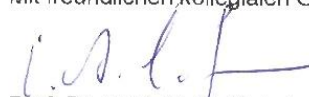
Datum: 13. Februar 2014

Nachrichtlich: - PD Dr. Nicolas Lang, Klinik für Neurologie, UKSH Campus Kiel  
- Ethik-Kommission der Philipps-Universität Marburg

**AZ.:** B 315/13 (bitte stets angeben)  
**Studienplan:** Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)  
**Prüfplan-Code:** EpiSurgeDat  
**Studienleiter:** Prof. Dr. Felix Rosenow Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Philipps-Universität, Marburg  
**Antragsteller:** Prof. Dr. Felix Rosenow Interdisziplinäres Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Philipps-Universität, Marburg  
**Sponsor:** Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsiebehandlung gem. e.V.  
**Antrag vom:** 15. Oktober 2013 (Eingang: 16. Oktober 2013)  
**Überarbeitung vom:** 20. Januar 2014 (Eingang: 27. Januar 2014)  
**Nachreichung vom:** 01. Februar 2014 (Eingang: 11. Februar 2014)  
- Korrigiertes Datenschutzkonzept  
- Korrigierter Studienausweis

Sehr geehrter Herr Kollege Rosenow,  
wir bestätigen den Eingang der nachgereichten Unterlagen und teilen Ihnen in Bezug auf unser Votum vom 6.11.2013 mit, dass nunmehr keine Einwände gegen die Durchführung der Studie bestehen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

  
Dr. med. Christine Glinicke  
Geschäftsführung der Ethik-Kommission



Regensburg



Universität Regensburg

FAKULTÄT  
MEDIZIN

**Ethikkommission**

Ethikkommission · Universitätsklinikum · D-93042 Regensburg

Interdisziplinäres Epilepsiezentrum  
Hessen (EZH)  
Prof. Dr. Felix Rosenow  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

**Prof. Dr. med. Christian Stroszczynski**, Vorsitzender

**Rechtsanwalt Jan von Hassel**, Geschäftsführer

**Geschäftsstelle:**  
Telefon +49 941 944-5380  
Telefax +49 941 944-5388  
Postanschrift:  
Universitätsklinikum  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
D-93053 Regensburg

ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de  
<http://ethikkommission.uni-regensburg.de>

Unser Zeichen: 13-180-0237

15.11.2013

**„Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat)“**

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Rosenow,

hiermit bestätige ich Ihnen, dass Sie für die Durchführung des o.g. Forschungsvorhaben an der Universität Regensburg keine berufsrechtliche Beratung durch unsere Ethikkommission mehr benötigen, da nach Ihren Angaben bereits eine Beratung durch eine andere öffentlich-rechtliche Ethikkommission in Deutschland erfolgt ist.

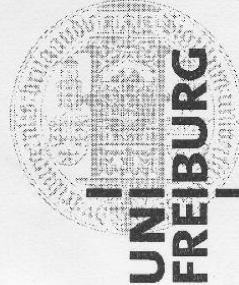
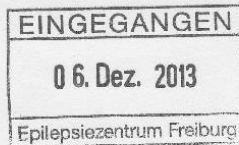
Damit sind die Voraussetzungen des § 15 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns erfüllt.

Die Ethikkommission an der Universität Regensburg nimmt Ihre Studie mithin nur zur Kenntnis.

Mit freundlichen Grüßen

Rechtsanwalt Jan von Hassel  
Geschäftsführer

Freiburg



Ethik-Kommission • Engelberger Straße 21 • 79106 Freiburg

Herrn  
Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage  
Universitätsklinikum Freiburg  
Epilepsiezentrum  
Breisacher Str. 64  
79106 Freiburg

Hauspost

Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg

**Ethik-Kommission**

Prof. Dr. S. Pollak  
(Vorsitzender)  
M. Schmidt  
(Komm. Geschäftsführer)

Engelberger Straße 21  
79106 Freiburg

Tel. 0761/270-72600 / -72500  
Fax 0761/270-72630

[www.ethik-kommission.uniklinik-freiburg.de](http://www.ethik-kommission.uniklinik-freiburg.de)

Bearbeitet von:  
Kristina Wehrle  
Durchwahl: -72600  
[kristina.wehrle@uniklinik-freiburg.de](mailto:kristina.wehrle@uniklinik-freiburg.de)

Freiburg, 26. November 2013

**Antrags-Nr EK-Freiburg:** 485/13 (bitte stets angeben)  
**Projektleiter:** Prof. Dr. med. Andreas Schulze-Bonhage  
Universitätsklinikum Freiburg  
Epilepsiezentrum  
**Forschungsvorhaben:** Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)  
Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch tätiger Zentren und zur multizentrischen Beforschung der Wirksamkeit der epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen

**VOTUM**

Sehr geehrter Herr Professor Schulze-Bonhage,

die Ethik-Kommission hat über Ihren Antrag aufgrund der eingereichten Unterlagen beraten. Die Kommission hat weder ethische noch rechtliche Bedenken gegen die Durchführung der Studie. Wir schließen uns dem Votum der Ethik-Kommission am Sitz des Leiters der klinischen Prüfung ("coordinating investigator") an.

Alle Änderungen im Prüfplan müssen der Ethik-Kommission vorgelegt werden und dürfen erst nach der zustimmenden Bewertung umgesetzt werden.

Unabhängig vom Beratungsergebnis macht die Ethik-Kommission darauf aufmerksam, dass die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung einer klinischen Prüfung beim Leiter der klinischen Prüfung und auch bei allen an der Prüfung teilnehmenden Ärzten liegt.

Der Abschluss/Abbruch der Studie ist mitzuteilen und ein Abschlussbericht vorzulegen.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. S. Pollak  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

15/03/2014 12:12 +49-6421-5865444 EZH NEUROLOGIE S. 01/02 15/03/2014 12:12 +49-6421-5865444 EZH NEUROLOGIE S. 02/02

Tübingen

ERHARD KARS  
UNIVERSITÄT  
TÜBINGEN



UNIVERSITÄT  
KLINIKUM  
TÜBINGEN

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. D. Luft

Vorsitzender

Telefon: +49 7071 29-17561

Telefax: +49 7071 29-5980

E-Mail:

ethikkommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Erhard-Kars-Universität  
am Universitätsklinikum Tübingen, Garthofstraße 17, 72076 Tübingen

Frau

Prof. Dr. med. Yvonne Weber

Neurologische Klinik und Hertie-Institut für

klinische Hirnforschung

Hoppe-Seyler-Straße 3

72076 Tübingen

gegriechlich:

1. Herrn Prof. Dr. med. Hülger Loidl

561/2013BO2

19. Oktober 2013

05. November 2013

**Epilepsiedatenbank zur Integration von Forschungsprojekten epilepsiechirurgisch  
tätiger Zentren und zur multizentrischen Erforschung der Wirksamkeit der  
epilepsiechirurgischen Therapie insbesondere bei seltenen Syndromen (EpiSurgeDat).**  
Arbeitstitel: Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)  
Eingereichte Unterlagen: siehe Seite 2

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zum o.g. Register haben der Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Tübingen zur Beratung vorgelegen.  
Danach bestehen gegen Ihre Teilnahme an diesem Register seitens der Kommission keine Be-  
denken.

Die Ethik-Kommission gibt folgende Hinweise:

1. Ethik-Antrag Version 2 vom 11.07.2011 Seite 8, erster Bullet point: Hier scheinen Textteile  
zu fehlen.
2. Der Informationstext für Patienten 6 bis 9 Jahre sollte überarbeitet und gekürzt werden.
3. In sämtlichen Informationen fehlen Hinweise darauf, dass bei einem Rücktritt von der Studie  
der Studienteilnehmer eine Löschung der Daten verlangen kann, wie es zutreffender Weise  
im Widerruf der Einwilligung zur Datenspeicherung im Epilepsieregister als Möglichkeit  
dargestellt wird.

Für die Teilnahme an der Studie wünschen wir Ihnen viel Erfolg.  
Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Dieter Luft  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ausdrucken: 19.10.2013 14:05

Universitätsklinikum Tübingen  
Anzahl der öffentlichen Rechts-  
sätze Tübingen  
Gesetzesblatt Tübingen  
Seite 148 (17) 49  
www.med.uni-tuebingen.de  
Stempel: 1. 83185-05432  
L50-G 28 148 849 974

Ausdrucken:  
Dr. Simone Schwanitz  
Vorsitzende

Vorsitzend:  
Herrn Dr. Michael Bernberg, Vorsitzende  
Dietrich Schmitz, Vorsitzende  
Dietrich Schmitz, Vorsitzende  
Prof. Dr. Ingrid B. Jünger  
Jana Lutz

Seiten:  
Epilepsiechirurgische Register, Tübingen  
10/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
12/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
13/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
14/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
15/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
16/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
17/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
18/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
19/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
20/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
21/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
22/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
23/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
24/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
25/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
26/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
27/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
28/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
29/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
30/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
31/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
32/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
33/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
34/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
35/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
36/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
37/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
38/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
39/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
40/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
41/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
42/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
43/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
44/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
45/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
46/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
47/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
48/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
49/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
50/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
51/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
52/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
53/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
54/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
55/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
56/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
57/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
58/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
59/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
60/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
61/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
62/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
63/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
64/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
65/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
66/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
67/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
68/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
69/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
70/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
71/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
72/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
73/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
74/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
75/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
76/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
77/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
78/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
79/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
80/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
81/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
82/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
83/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
84/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
85/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
86/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
87/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
88/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
89/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
90/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
91/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
92/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
93/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
94/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
95/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
96/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
97/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
98/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
99/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
100/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
101/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
102/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
103/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
104/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
105/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
106/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
107/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
108/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
109/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
110/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
111/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
112/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
113/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
114/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
115/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
116/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
117/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
118/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
119/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
120/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
121/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
122/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
123/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
124/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
125/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
126/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
127/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
128/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
129/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
130/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
131/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
132/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
133/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
134/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
135/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
136/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
137/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
138/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
139/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
140/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
141/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
142/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
143/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
144/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
145/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
146/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
147/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
148/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
149/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
150/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
151/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
152/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
153/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
154/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
155/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
156/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
157/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
158/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
159/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
160/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
161/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
162/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
163/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
164/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
165/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
166/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
167/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
168/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
169/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
170/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
171/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
172/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
173/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
174/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
175/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
176/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
177/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
178/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
179/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
180/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
181/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
182/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
183/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
184/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
185/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
186/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
187/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
188/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
189/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
190/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
191/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
192/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
193/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
194/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
195/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
196/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
197/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
198/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
199/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
200/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
201/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
202/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
203/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
204/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
205/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
206/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
207/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
208/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
209/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
210/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
211/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
212/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
213/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
214/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
215/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
216/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
217/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
218/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
219/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
220/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
221/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
222/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
223/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
224/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
225/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
226/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
227/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
228/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
229/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
230/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
231/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
232/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
233/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
234/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
235/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
236/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
237/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
238/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
239/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
240/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
241/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
242/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
243/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
244/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
245/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
246/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
247/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
248/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
249/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
250/1/2013 15:01:10, 14.07.2013 15:01:10  
251/1/2013 15:01:10, 14.07.2013



# Datenschutzrechtliche Unbedenklichkeitsschreiben des Marburger Datenschutzbeauftragten über die Software EpiSurgeDat



Philipps-Universität  
Marburg, FB 20 Medizin

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Klinik für Neurologie, Str. 8, D-35039 Marburg

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg  
Med. Zentrum für Nervenheilkunde  
Klinik für Neurologie  
Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow  
Baldingerstr.

**35033 MARGBURG**

- Hauspost -



UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
GIESSEN UND MARGBURG

## Der Datenschutzbeauftragte

Dienstort am Standort Marburg

Dr. Bernd R. Hornung  
Rudolf-Bultmann-Str. 8  
D-35039 Marburg

Telefon: 06421/58 66395 (direkt)  
06421/58 66399 (Sekret.)  
Telefax: 06421/58 66572  
hornung@med.uni-marburg.de  
www.ukgm.de  
www.med.uni-marburg.de

Datum: 16.05.2011

Seite 2 von 2

Der zu übermittelnde Datensatz selbst enthält zwar unter der Rubrik "Demographic" Daten, die in Kombination und mit erheblichem Zusatzwissen eine Re-Identifizierung erleichtern könnten, aufgrund des aus den Unterlagen erkennbaren hohen Sicherheits- und Datenschutzstandards beim Betreiber des Systems sowie der Tatsache der Speicherung bei einer Fremdfirma, die keinen Zugang zu anderweitigen Daten aus der Klinik oder dem Umfeld der Patienten hat, dürfte hierdurch kein nennenswertes Risiko vorliegen. Auch wird der Patient auf die Erhebung und Speicherung solcher Daten in der Patienteninformation/Einwilligung hingewiesen. Die medizinische Erforderlichkeit der betreffenden Angaben ist nachvollziehbar, auch die des Geburtsmonats, da nicht nur Erwachsene dokumentiert werden sollen.

Das vorgelegte Muster der Patienteninformation und Patienteneinwilligung entspricht den Erfordernissen einer informierten und freiwilligen Einwilligung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter gemäß § 7 Abs. (1) Satz 3 sowie Abs. (2) Hessisches Datenschutzgesetz.

Die Datenübermittlung mit SSL 128 Bit kann nach dem derzeitigen Standard als sicher gelten. Die vorgelegten Unterlagen lassen ein hohes Maß an organisatorisch-technischer Sicherheit und Datenschutz im Sinne von § 10 Hessisches Datenschutzgesetz (HDSG) bzw. § 9 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) beim Betreiber der Datenbank erkennen.

Der Paßwortmechanismus des Systems mit u.a. Vergabe eines vom Benutzer zu ändernden Einmal-Paßworts, erzwungener Änderung nach 6 Monaten und Sperrung nach 3 Fehlversuchen erscheint als ausreichend sicher.

Das Datenbanksystem ist strikt nach Mandanten, d.h. teilnehmenden Prüfarzten, getrennt. Beim Wechsel eines Patienten in ein anderes Krankenhaus, d.h. zu einem anderen Prüfarzt, wird eine entsprechende neue Einwilligung eingeholt. Auch für die Teilnahme an weiteren - anderen - Studien, die durch EpiSurgeDat gefördert werden soll, wird jeweils eine separate und für die betreffende Studie spezifische Einwilligung gemäß den Vorgaben der zuständigen Ethik-Kommission eingeholt. Die Durchführung multizentrischer Studien mit pseudonymisierten Daten erfolgt nur nach Genehmigung durch ein entsprechendes Gremium der Arbeitsgemeinschaft, bei dem die Studien zu beantragen sind.

Die gegenseitigen Rechte und Pflichten der Prüfarzte/klinischen Abteilungen und der Arbeitsgemeinschaft sind in einem entsprechenden Vertrag, den jeder Prüfarzt abzuschließen hat, m.E. ausreichend geregelt. Ebenso liegt mit der Firma Sengine GmbH, Berlin, ein Vertrag vor.

Damit kann insgesamt gesagt werden, daß auch die organisatorischen Abläufe datenschutz- und -rechtskonform wie auch m.E. patientenfreundlich geregelt sind.

Mit freundlichen Grüßen

(Dr. Bernd R. Hornung)

- Datenschutzbeauftragter UKGM und FB 20 -

**Betr.:** Multizentrisches Projekt EpiSurgeDat - Zentrale Epilepsie-chirurgische Forschungsdatenbank der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Diagnostik und operative Epilepsiebehandlung e.V.

Sehr geehrter Herr Prof. Rosenow,

aufgrund der mir durch Frau Dr. Anja Haag mit Schreiben vom 28.4.2011 zugeleiteten Unterlagen sowie ergänzenden Informationen ist festzustellen, daß es datenschutzrechtlich keine Einwände gegen die Durchführung des Projekts in der mir eingelegten Weise gibt.

Die datenschutzrechtliche Unbedenklichkeit der Durchführung des Projekts und der Datenübermittlung an die zentrale Datenbank der Arbeitsgemeinschaft, die im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft von der Firma Sengine GmbH, Berlin, betrieben wird, beruht einerseits auf einer ordnungsgemäßen Pseudonymisierung und andererseits auf einer ordnungsgemäßen Information und Einwilligung des Patienten in Verbindung mit einer sicheren Datenübertragung und der Sicherstellung einer vertraulichen Behandlung der Daten sowie hoher technischer Datensicherheit auf Seiten der Fa. Sengine GmbH.

Grundsätzlich ist das Projekt auf Pseudonymisierung ausgelegt, was datenschutzrechtlich zu bevorzugen ist. Die Art und Weise der Erstellung des Pseudonyms läßt keinerlei Rückschluß auf die Identität des Patienten zu und ist in hohem Maße sicher und zuverlässig, da das Pseudonym zwar im DV-System vollautomatisch generiert wird, die Zuordnung zum Patienten jedoch nicht gespeichert sondern auf Papier ausgedruckt und dann automatisch gelöscht wird. Auch gehen in das Pseudonym selbst keinerlei patientenbezogene Komponenten ein.


Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Str. der Generalstaatsk. Gießen  
Amstegh Gießen HRB 6384  
www.ukgm.de

Geschäftsführung  
Joseph Römer (Vors.)  
Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vors.)  
Dr. Christian Hiltberger  
Dr. Peter Menz

Aufsichtsratsvorsitzender  
Wolfgang Pfeiffer

STEpilep.doc

## Patientenaufklärung/-einverständniserklärung Standard Version

Philipps  Universität  
Marburg

Philipps-Universität - 35032 Marburg

**Fachbereich Medizin**  
**Interdisziplinäres Epilepsiezentrum**  
**Hessen (EZH)**

**Prof. Dr. F. Rosenow Dr. A. Haag**

Tel.: 06421 62850  
Fax: 06421 65208  
E-Mail: [rosenow@staff.uni-marburg.de](mailto:rosenow@staff.uni-marburg.de)  
Anschrift: Baldingerstraße  
35043 Marburg  
Web: [www.uni-marburg.de/neurologie](http://www.uni-marburg.de/neurologie)  
Web (Kontakt Datenschutzbeauftragter des  
Projektes): [www.ag-epilepsiechirurgie.de](http://www.ag-epilepsiechirurgie.de)

Marburg,

Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

### Information für Patienten

#### Multizentrische Epilepsiechirurgiedatenbank (EpiSurgeDat)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen wissenschaftlichen Studie teilzunehmen.

An der Studie nehmen neben dem Epilepsiezentrum Marburg zunächst noch 12 weitere Epilepsiezentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz teil. Die Studie wird durch die Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und operative Epilepsiebehandlung gem. e.V. veranlasst, organisiert und finanziert. Bei dieser Organisation handelt es sich um einen Zusammenschluss von Vertretern der wichtigsten Epilepsiezentren in Deutschland, der Schweiz, Österreich und den Niederlanden, die in unterschiedlichen Fachgebieten (Neurologie, Neurochirurgie, Neuropathologie, Pädiatrie etc.) klinisch und wissenschaftlich tätig sind.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Sie werden also nur dann in diese Studie einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihr Einverständnis erklären. Sofern Sie nicht an der

#### 1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Bei Patienten mit Epilepsie, bei denen eine medikamentöse Behandlung nicht zur Anfallsfreiheit führt, kann in einigen Fällen geprüft werden, ob zur Behandlung der Anfälle eine Operation am Gehirn in Frage kommt. Hierfür werden mehrere Untersuchungen (z.B. Video-EEG-Monitoring, MRT) durchgeführt. Anhand der Ergebnisse wird eingeschätzt, welche Chancen und Risiken für den Patienten mit einer Operation verbunden sind.

Einige Patienten, bei denen eine Operation erfolgversprechend erscheint, entscheiden sich für eine Operation. Bei diesen Patienten werden nach dem Eingriff in regelmäßigen Abständen Verlaufsuntersuchungen (z.B. MRT, EEG, neuropsychologische Untersuchung) durchgeführt, die zur Qualitätssicherung dienen und dazu, beim Auftreten von Nebenwirkungen, Maßnahmen ergreifen zu können, um eine Zustandsverschlechterung zu verhindern bzw. eine Verbesserung der Beschwerden zu erreichen.

Epilepsiepatienten, bei denen eine Operation zur Behandlung der Anfälle in Frage kommt, unterscheiden sich in vielen medizinischen Aspekten (z.B. Art der Anfälle, zugrunde liegende pathologische Veränderungen). Daher können diese Patienten nicht ohne Weiteres miteinander verglichen werden, wenn z.B. eine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie getroffen werden soll.

Ein einzelnes Epilepsiezentrum behandelt meist nicht ausreichend viele Patienten mit einem Epilepsiesyndrom in einem überschaubaren Zeitraum, sodass weniger klare Aussagen getroffen werden können, als wenn vergleichbare Gruppen mehrerer Zentren zusammengefasst werden.

Um dies zu realisieren, sollen im Rahmen dieser Studie die Ergebnisse der in Ihrem Fall anfallenden Untersuchungen in einer Datenbank zentral gesammelt werden. Die Daten sollen zu Forschungszwecken in anonymisierter Form ausgewertet und veröffentlicht werden.

#### 2. Werde ich in jedem Fall operiert und welche Untersuchungen werden im Rahmen der Studie durchgeführt?

Im Rahmen der Studie werden lediglich die Ergebnisse der Untersuchungen verwendet und gesammelt, die bei einem Patienten im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt werden. Das bedeutet, dass Sie nicht mehr, weniger oder andere Untersuchungen erhalten, wenn Sie sich für oder gegen eine Studienteilnahme entscheiden. Es werden keine Untersuchungen durchgeführt, die nicht zur Beurteilung Ihres Falles klinisch erforderlich sind, es sei denn, Sie möchten an einer weiteren Studie teilnehmen und erklären sich hierzu gesondert in schriftlicher Form bereit.

Dies gilt ebenso für eine eventuelle Operation: Sie selbst entscheiden unabhängig von der Studienteilnahme nach Beratung mit Ihrem behandelnden Arzt über einen operativen Eingriff.

#### 3. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei einer Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in die Studie erhalten Sie einen Studenausweis. Den Ausweis sollten Sie gut aufbewahren, um sich mit ihm ggf. als Studienteilnehmer ausweisen zu können.

Ihr Einverständnis können Sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen. Dieser eventuelle Widerruf kann jederzeit erfolgen und hat keine Auswirkungen auf die medizinische Betreuung. Die bereits erhobenen Daten in die Datenbank werden, wenn Sie dies wünschen, beim Austritt aus der Studie gelöscht.

#### 4. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Mit der Studienteilnahme sind keine Gesundheitsrisiken verbunden, da lediglich Daten über die Untersuchungsergebnisse und den Behandlungsverlauf in die Datenbank eingegeben werden.

#### 5. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Kosten. Eine Aufwandsentschädigung wird daher nicht gezahlt.

#### 6. Bin ich während der Studienteilnahme versichert?

Da keine Untersuchungen durchgeführt werden, die für Ihren individuellen Fall nicht klinisch notwendig und somit nicht Teil Ihrer ganz normalen medizinischen Behandlung sind, ist keine spezielle Versicherung zur Studienteilnahme notwendig.

#### 7. Werden mir neue Erkenntnisse während der Studie mitgeteilt?

Aus der Datenbank entstehende Veröffentlichungen werden auf folgender Homepage mitgeteilt: <http://www.ag-epilepsiechirurgie.de>

#### 8. Wer entscheidet, ob ich aus der Studie ausscheide?

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden. Hieraus entstehen Ihnen keine Nachteile. Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie zu beenden, ohne dass Sie auf diese Entscheidung Einfluss haben. Ein Grund hierfür könnte sein, dass festgestellt wird, dass ein Teilnehmer nicht in die Studie passt.

#### 9. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen (Geschlecht / Beruf), die im Rahmen der klinischen Routine erhoben wurden, elektronisch in pseudonymisierter Form gespeichert. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen, Initialen oder das Geburtsdatum verwendet werden, sondern lediglich ein Nummern-Buchstabencode, der vom Computer per Zufall erzeugt wird. Nur der Prüfarzt Ihres Zentrums kennt dieses Pseudonym in Verbindung mit ihrem Namen und führt eine sogenannte Schlüsselliste, die Name und Pseudonym der Patienten, die aus seinem Zentrum an der Studie teilnehmen, enthält. Er ist verpflichtet, diese Liste unter Verschluss aufzubewahren. Die Pseudonymisierung ermöglicht, dass die Daten in Zusammenhang mit Ihrer Person verwendet und an eine andere Person übermittelt werden können, wenn Sie sich an einem anderen Zentrum behandeln lassen oder an einem Forschungsprojekt eines anderen Zentrums teilnehmen möchten. Untersuchungen, die bereits durchgeführt wurden, müssen dann, wenn sie noch aktuell sind und den notwendigen Standards entsprechen, nicht wiederholt werden. Die Übermittlung in pseudonymisierter Form geschieht nur, wenn Sie sich gesondert mit einer Teilnahme an einer bestimmten Studie in schriftlicher Form einverstanden erklären. Auf entsprechende für Sie geeignete Forschungsprojekte kann Sie Ihr behandelnder Arzt aufmerksam machen. Er wird Sie zusätzlich zum Forscher, der das Projekt durchführt, über die Teilnahmebedingungen informieren.

Eine Entschlüsselung kann daher nur in den unten genannten Fällen erfolgen:

- Sie geben Ihr schriftliches Einverständnis, dass ein Arzt eines anderen teilnehmenden Epilepsiezentrums Zugriff auf die Daten erhalten soll, sodass er diese Ihrer Person zuordnen kann.
- Sie geben Ihr schriftliches Einverständnis, dass Sie an einer Studie Ihres oder eines anderen Epilepsiezentrums teilnehmen möchten und in der Datenbank enthaltene im Rahmen der klinischen Routine erhobene Daten sollen hierfür verwendet werden dürfen, z.B. um Doppeluntersuchungen zu vermeiden.

Bei Ausscheiden aus der Studie werden sämtliche bisher erhobene Daten so gespeichert, dass niemand (auch nicht ihr behandelnder Arzt) die Daten Ihrer Person zuordnen kann. Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen. Wenn Sie es wünschen, werden bei einem Austritt aus der Studie auch die bis dahin erhobenen Daten aus der Datenbank entfernt.

#### 10. Was geschieht mit meinen Blutproben / Gewebeproben / Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren?

Bilder oder Videos von ihrer Person werden nicht in der Datenbank gespeichert. Aufnahmen mit bildgebenden Verfahren (z.B. CT, MRT), die im Rahmen der klinischen Routine erhoben werden, können in die Datenbank als Datei eingebunden werden. Diese Dateien enthalten ebenfalls keine Informationen, die einen Rückschluss auf Ihre Person ermöglichen. Die Analyse von Blut oder Gewebeproben ist für die vorliegende Studie nicht vorgesehen.


#### 11. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 im Briefkopf genannten Prüfarzt oder einem anderen Prüfarzt Ihres teilnehmenden Zentrums. **Dieser kann Ihnen auch Auskunft über die von Ihnen gespeicherten Daten erteilen und Sie in Fragen des Datenschutzes auf Wunsch an den zuständigen Datenschutzbeauftragten dieser Studie verweisen. Weiterhin können Sie dort das Formular erhalten, um Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme / Speicherung Ihrer Daten zu widerrufen.**

#### 12. Weiteres Studieninteresse

Sie werden im letzten Teil der Einverständniserklärung gefragt, ob Sie generell Interesse haben, an weiteren Studien teilzunehmen und daher über Studien informiert werden möchten. Dies geschieht durch Ihren behandelnden Arzt oder einen Prüfarzt des Zentrums. Es geht lediglich um Ihr Interesse, mit der Einwilligung ist selbstverständlich kein Zwang zur Teilnahme an anderen Studien verbunden. Für die Teilnahme an weiteren Studien müssen sie außerdem erneut schriftlich einwilligen!





**Philipps  
Universität  
Marburg**

Philipps-Universität - 35032 Marburg

**Fachbereich Medizin**  
**Interdisziplinäres Epilepsiezentrum**  
**Marburg (EZM)**  
**Prof. Dr. F. Rosenow, Dr. A. Haag**

Tel.: 06421 62850  
 Fax: 06421 65208  
 E-Mail: haag@staff.uni-marburg.de  
 rosenow@staff.uni-marburg.de  
 Anschrift: Baldingerstraße  
 35043 Marburg  
 Web: www.uni-marburg.de/neurologie

Marburg, den

**Multizentrisches Epilepsiechirurgieregister (EpiSurgeDat)**  
**Einwilligungserklärung**

.....  
 Vor- / Nachname des Patienten in Druckbuchstaben

Geb. am .....

Teilnehmer-Nr. ....

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....  
 Name der Prüfarztin / des Prüfarztes in Druckbuchstaben

ausführlich und verständlich über das Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte Gelegen-

heit, mit dem Prüfarzt über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

---

---

---

---

---

---

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden.

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Datenschutz:**

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt, ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen der Studie personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich dokumentiert und auf einem zentralen Datenträger aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden: An die AG für präoperative Epilepsiediagnostik und operative Epilepsitherapie e.V. als Sponsor der Studie, oder in anonymisierter Form an eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
2. Ich stimme zu, dass zur Sicherung der Datenqualität in der Datenbank Vertreter der AG Epilepsiechirurgie, die ebenfalls der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen, Einsicht in meine Patientenakte nehmen können. Insoweit entbinde ich den Prüfarzt von seiner ärztlichen Schweigepflicht.



3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung der Studie gemäß den gesetzlichen Bestimmungen mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden.
4. **Mir ist bekannt, dass ich die Einwilligung zur Speicherung meiner Daten jederzeit widerrufen kann und der Prüfarzt mir auf Nachfrage Auskunft über die gespeicherten Daten erteilen muss.**

**SCHWEIGEPLICHT/DATENSCHUTZ:**

Alle Personen, welche Sie im Rahmen dieses Projektes betreuen, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet. Das Datenschutzgesetz wird berücksichtigt. Die Daten sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden.

Die personenbezogenen Daten stellen Betriebsgeheimnisse dar, die geheim zu halten sind.

.....  
Ort, Datum            (Unterschrift des Patienten)

.....  
Ort, Datum            (Unterschrift des Prüfarztes)

**Informationen über geeignete Studien:**

Ich bin generell aufgeschlossen, an weiteren wissenschaftlichen Studien teilzunehmen und möchte von meinem behandelnden Arzt oder dem Prüfarzt über Studien, bei denen eine Teilnahme möglich ist, informiert werden.

.....  
Ort, Datum            (Unterschrift des Patienten)

.....  
Ort, Datum            (Unterschrift des Prüfarztes)

**Basis Fragebogen der AG Epilepsiechirurgie****Tabelle 9:** Demografische Daten/sozioökonomischer Status, Vorlage des AG Epilepsiechirurgie

Variablen	Erfassungsmodus		
Geschlecht	männlich/weiblich/unklar		
Geburtsmonat/-jahr	... / ...		
Erstdiagnose Monat/-Jahr	... / ...		
Führerschein	ja	nein	
Berufstätig	ja, nämlich	Vollzeit / Teilzeit / Selbstständig /	
	Hausfrau	/ Ausbildung /	
	Umschulung / Zivildienst etc.	/ Sonstiges	
	nein, nämlich	Erwerbsunfähigkeitsrente /	
		Berufsunfähigkeitsrente /	
	Altersrente /	Witwenrente /	
	Dauerhaft krankgeschrieben		
Feste Partnerschaft	ja	nein	
Lebensform	Alleine / bei Eltern oder Angehörigen / betreute Wohngruppe / Internat, Heim / eigene Kinder		
Medikation 1 Antiepileptika	ja	nein	ggf. Handelsname und Dosis
Medikation 2 Sonstiges	Ja	nein	ggf. Handelsname und Dosis

Rosenow 2007 [77]

**Tabelle 10:** der von der AG Epilepsiechirurgie entwickelte Fragebogen für Klinische Daten/Diagnostik

Variablen	Antwortmöglichkeiten	
Syndrom/Anamnese		
<b>Epileptologische Diagnose</b>	TLE/MTLE/FLE/PLE/OLE/Multilobär/Hemisphärisch	
<b>Seite</b>	rechts/links/bilateral	
<b>Auren</b>	ja	nein
<b>Auren/Monat (letzte 3 Monate)</b>	...	
<b>Anfälle (außer Auren oder GTKA) / Monat (letzte 3 Monate)</b>	...	
<b>Frequenz GTKA / Monat (letzte 3 Monate)</b>	...	
<b>voroperiert</b>	ja	nein

Diagnostik		
<b>Datum 1. MON Monat / Jahr</b>	... / ...	
<b>Invasives Monitoring</b>	ja	nein
<b>Interiktale ETPs</b>	ja, nämlich: nein	regional / lateral / bilateral
<b>Anfälle im MON</b>	ja	nein
<b>Ictales SPECT</b>	ja	nein
<b>Psychiatrische Vorbehandlung</b>	ja, nämlich: nein	ambulant / stationär / k. A.
<b>Psychiatr. Medikation</b>	keine / Antidepressivum / Neuroleptikum / Andere (z. B. Schlafmedikation) / k. A.	
<b>Familienanamnese psychiatr. Erkrankungen</b>	Positiv / negativ / k. A.	
<b>Globale Einschätzung: Ist Pat. psychiatr. Fall?</b>	ja	nein
<b>Weitere psychiatr. Daten</b>	ja	nein
	ggf. Fachpsychiatr. Konsil, DSM-IV / ICD-10 / BDI / SCL-90-R k.A.	
<b>Neuropsychologische Diagnostik</b>	ja	nein
<b>bei Kindern Entwicklungsneurologische U</b>	ja	nein
<b>Entwicklungsverzögerung</b>	ja	nein
	ggf. Angabe welcher Test: EQ5, Quolie31, Quolie10, SF36, andere	
<b>Wada-Test</b>	ja	nein
<b>MRT</b>	ja, nämlich: ≥ 3 T / T unklar nein	Tesla < 1,5 / 1,5 T / > 1,5 T und < 3 T /
<b>MRT-Befund (bitte ankreuzen)</b>	Hippocampusklerose / Neoplasie (inkl. Missbildungstumore) / Kortikale Entwicklungsstörung (ohne Missbildungstumoren) / Phakomatose / Perinatale postischämische / -hypoxische Läsion / Vaskuläre Malformation/Narbe (neokortikaler Substanzdefekt ohne / mit Gliose) / Sonstige Pathologie: /Unklar/Keine erkennbare epileptogene Läsion	
<b>Lokalisation 1 (ggf. Mehrfachankreuzungen bei Involvierung mehrerer Lappen / Regionen; bei fehlender Läsion keine Ankreuzung)</b>	temporo-mesial links / temporal neokortikal links / frontal links / parietal links / occipital links / insulär links / temporo-mesial rechts / temporal neokortikal rechts / frontal rechts / parietal rechts / occipital rechts / insulär rechts	

<b>Lokalisation 2</b> (ggf. Mehrfachnennungen)	Motorkortex / Broca / Wernicke / keine eloquenten Areale involviert	
<b>fMRT</b>	ja (Sprache) / ja (Motorik) / ja (andere Modalität) nein	
<b>PET</b>	ja	nein
<b>MEG</b>	ja	nein
<b>fTCD</b>	ja	nein

Rosenow 2007 [77]

**Tabelle 11:** der von der AG Epilepsiechirurgie entwickelte Fragebogen für durchgeführte Therapien

Variablen		Antwortmöglichkeiten			
<b>OP gestellt</b>	<b>Indikation</b>	ja / nein / bedingt / Kand. f. VNS			
<b>OP-Datum</b>	.../.../...				
<b>OP-Art</b> <b>(bitte ankreuzen mit</b>	sAHE	Hippokampus	<3 cm/> 3 cm	G.	parahippokampalis
<b>zusätzl.</b>	Po lresektion mit	Hippokampus	<3 cm/>3 cm	G.	parahippokampalis
<b>Spezifikation</b>	sAHE			<3cm/>3cm	
	2/3 Temporallappenresektion	Hippokampus	<3 cm/>3 cm	G.	parahippokampalis
	Polresektion ohne Hippokampektomie	G.	parahippokampalis	<3 cm/>3 cm	Lat. Cortex <3 cm/> 3 cm
	Läsionektomie	komplett/inkomplett			
	Topectomie	Läsion komplett / inkomplett entfernt			
	Lobektomie	temporal / frontal / parietal / okzipital (richtigen Lappen benennen)			
	Multilobäre Resektion	temporal / frontal / parietal / okzipital (richtigen benennen)			

Hemisphärektomie	Wie? . . . . .	
MSLT	alleine / zusätzlich zur Resektion	
Callosotomie	komplett / inkomplett / cm	
VNS-Implantation	links/rechts	
<b>OP-Seite</b>	links / rechts / k. A.	
<b>IntraOP ECOG</b>	ja	nein
<b>Neuronavigation</b>	ja	nein
<b>Vollst. Resektion nach MRT</b>	ja	nein
<b>PostOP Defizite reversibel</b>	ja	nein ggf. erwartet / unerwartet
<b>PostOP Defizite irreversibel</b>	ja	nein ggf. erwartet / unerwartet
<b>Reha</b>	ja	nein
<b>Neuropath. Kategorie</b>	Hippokampussklerose / Neoplasie / Malformation / Phakomatose / Perinatale postischämische / -hypoxische Läsion / Vasculär / Entzündlich / andere Läsion / keine Läsion / duale Pathologie / unklar	
<b>Referenzpathologie vorhanden (neuropath. Epilepsie Register)</b>	ja	nein ggf. ER Nummer
<b>Frischgewebe asserviert</b>	ja	nein

Rosenow 2007 [77]

**Tabelle 12:** von der AG Epilepsiechirurgie entwickelte Fragebogen für die Follow Ups der registrierten Aufnahmen

Variablen	Antwortmöglichkeiten
Outcome 1 Jahr	
<b>Monate seit OP</b>	
<b>Führerscheinstatus</b>	ja nein
<b>Sozialer / Beschäftigungsstatus</b>	berufstätig / krankgeschrieben / arbeitssuchend / berentet
<b>Interiktale ETPs im EEG</b>	ja nein
<b>Engel - Outcome</b>	
<b>ILAE - Outcome</b>	
<b>Fortbestehendes postOP Defizit</b>	ja nein ggfs. erwartet / unerwartet
<b>Neuropsychologie</b>	ja nein
<b>Psychiatrisches FU</b>	ja nein
<b>LQ gemessen</b>	ja nein ggfs. Angabe welcher Test: EQ5, Quolie31, Quolie10, SF36, andere
<b>Medikation 1 Antiepileptika</b>	ja nein ggf: Handelsname und Dosis
<b>Outcome 2 Jahre</b>	
	wie oben
<b>Outcome 5 Jahre</b>	
	wie oben

Rosenow 2007 [77]

**Diagnose-Kriterien für TSC nach Roach und Sparanga 2004**

Um die Diagnose stellen zu können, müssen zwei Läsionen in mindestens zwei Organsystemen oder zumindest unterschiedliche Läsionen desselben Organes vorliegen.

Hauptmerkmale	
	Faziale Angiofibrome oder Bindegewebsnävus der Stirn Nichttraumatische unguales oder periunguales Fibrom Hypomelanotische Makulae (mehr als drei) Shagreen Patch (Bindegewebsnaevus) Tuber im Kortex <sup>1</sup> Subependymaler Gliaknoten Subependymales Riesenzellastrozytom Multiple retinale Hamartome Kardiales Rhabdomyom (einzeln oder multiple) Pulmonale Lymphangiomyolipomatose <sup>2</sup> Renale Angiomyolipome <sup>2</sup>
Nebenmerkmale	
	Multiple zufällig verteilte Zahnschmelzdefekte Hamartomatöse Rektumpolypen <sup>3</sup> Knochenzysten Radiäre Heterotopien in der weißen Hirnsubstanz <sup>4</sup> Gingivale Fibrome Nichtrenale Hamartome <sup>3</sup> Retinale unpigmentierte Flecken „Konfettiflecken“ der Haut Multiple Nierenzysten <sup>3</sup>

1. Falls Tubera des Kortex und Heterotopien in der weißen Hirnsubstanz parallel erscheinen sollten, sollten sie als ein Merkmal gewertet werden.
2. Falls pulmonale Lymphangiomyomatosen und renale Angiomyolipome analog vorhanden sein sollten, sollten weitere Merkmale Vorliegen, ehe die Diagnose TSC als bewiesen gilt.
3. Histologische Diagnosesicherung ist empfohlen
4. Eine radiologische Bestätigung ist ausreichend

Daher gilt:

- Eine TSC gilt als gesichert, wenn zwei Hauptmerkmale oder ein Hauptmerkmal und zwei Nebenmerkmale vorliegen.
- Als wahrscheinlich wird eine TSC eingestuft, wenn ein Hauptmerkmal und ein Nebenmerkmal vorhanden sind.
- Und ein TSC Verdacht liegt vor, wenn entweder ein Hauptmerkmal oder zwei Nebenmerkmale bewiesen werden können. [76]

**Pseudonymisierte Daten der eingetragenen Patienten, die zur Auswertung verwendet wurden****Demografie**

<b>Num ber</b>	<b>Patient (Pat- ID) - LINK</b>	<b>Patient (Add- ID) - LINK</b>	<b>Centre</b>	<b>Form (ID) - LINK</b>	<b>Gen der</b>	<b>Date of birth:</b>	<b>Age</b>	<b>Marital status?</b>	<b>If not married, partnership?</b>	<b>Childr en?</b>	<b>Housing?</b>	<b>Age2</b>
1	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1323	fem ale	-- .05.1995	001 207	Not married		no	with parents or other relatives	1 2
2	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1552	mal e	-- .07.1990	000 904	Not married	no	no	with parents or other relatives	9
3	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1453	fem ale	-- .02.1991	001 500	Not married	no	no	with parents or other relatives	1 5
4	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1399	mal e	-- .07.1987	002 101	Not married	unknown	no	with parents or other relatives	2 1
5	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 355	mal e	-- .07.1991	001 901	Not married	no	no	with parents or other relatives	1 9
6	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 1165	fem ale	-- .10.1991	001 910	Not married	unknown	no	with parents or other relatives	1 9
7	jsb456	MR-UK-0014	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 1291	mal e	-- .08.2012	000 103	Not married		no	with parents or other relatives	1
8	kdj902	MR-UK-0007	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 372	mal e	-- .06.1999	000 207	Not married	no	no	with parents or other relatives	2
10	lbr741		Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 1	fem ale	-- .05.1992	002 003	Not married	no	no	with parents or other relatives	2 0
11	sgh247	MR-UK-0012	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 801	fem ale	-- .03.1966	004 601	Married		no	with partner, own family	4 6
12	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen 341	fem ale	-- .03.1980	002 408	Married		no	with partner, own family	2 4



13	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen	84	male	--	.06.1974	003103	Not married	yes	no	with foster family / nursing home	31
14	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen	241	female	--	.05.1992	001702	Not married	no	no	with parents or other relatives	17
15	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum (EZH), Marburg (TSC)	Hessen	761	male	--	.05.2005	000509	Not married	no	no	with parents or other relatives	5
16	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1201	male	--	.05.2006	000509	Not married	no	no	with parents or other relatives	5
17	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1650	female	--	.10.1975	002811	Married		no	with partner, own family	28
18	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1226	male	--	.08.1992	001808	Not married	no	no	with parents or other relatives	18
19	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1085	male	--	.11.2007	000407	Not married	no	no	with parents or other relatives	4
20	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1621	male	--	.11.1985	002600	Not married	no	no	alone (not foster family / nursing home)	26
21	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1701	male	--	.06.1999	001308	Not married	no	no	with parents or other relatives	13
22	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1741	male	--	.07.1989	001310	Not married	no	no	with parents or other relatives	13
23	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		901	female	--	.06.2007	000210	unknown		no	with parents or other relatives	2
24	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1801	male	--	.11.2002	001102	Not married	no	no	with parents or other relatives	11
25	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		924	male	--	.04.2008	000510	Not married		no	with parents or other relatives	5
26	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)		1021	male	--	.02.201	004004	Not married	no	no	with parents or other relatives	0

3												
						--						
27	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	989	male	.03.2012	000111	Not married	no	no	with parents or other relatives	1
						--						
28	yvv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1054	male	.05.2000	000302	Not married	no	no	with parents or other relatives	3

## Sozio-Ökonomie-Neuropsychologie-Quality of Life

Nu mb er	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Schooling?	School degree obtained?	Driving license ?	Allowed to drive (according to health status)?	Emp loye d?	Form (ID) - LINK2	Intelligence below average?	A g e
1	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1324	Special school for mentally challenged children		no		no	1327	severe	12
4	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1553	Special school for mentally challenged children		no	no	no	1556	moderate	9
7	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1454	Regular school	no	no	no	no	1457	slightly	15
10	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1400	Regular school	yes	yes	no	yes	1413	no	21
12	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	356	Special school for mentally challenged children		no	no	no	359	severe	19
15	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1166	Regular school	yes	yes	no	no	1169	no	19
16	jsb456	MR-UK-0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1292	no schooling yet		no	no	no	1295	moderate	1
17	kdj902	MR-UK-0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	373	no schooling yet				no	376	moderate	2
21	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	2	Special school for mentally challenged children		no	no	no	5	slightly	20
22	sgh247	MR-UK-0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	802	Regular school	yes	yes	no	yes	805	no	46
23	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH),	342	Special school for mentally challenged		unkno wn	no	yes	345	no	24

		Marburg (TSC)		children							
25	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	85	Special school for mentally challenged children	no	no	no	88	moderate	3 1
27	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	242	Special school for mentally challenged children	no	no	no	245	slightly	1 7
30	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	762	no schooling yet	no	no	no	765	no	5
32	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1202	no schooling yet	no	no	no	1205	moderate	5
33	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1651	Special school for mentally challenged children	no	no	no	1654	slightly	2 8
34	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1227	Special school for mentally challenged children	no	no	no	1230	slightly	1 8
35	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1086	no schooling yet	no	no	no	1089	slightly	4
36	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1622	Regular school      yes	no	no	yes	1625	no	2 6
37	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1702	Special school for mentally challenged children	no	no	no	1705	slightly	1 3
38	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1742	Regular school      no	no	no	no	1745	severe	1 3
39	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	902	no schooling yet      unknown	no	no	no	905	moderate	2
40	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1802	Regular school      no	no	no	no	1805	no	1 1
41	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	925	no schooling yet	no	no	no	928	moderate	5
43	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1022	no schooling yet	no	no	no	1025	moderate	0
44	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	990	no schooling yet	no	no	no	993	severe	1

45	ywv605	FR-UK-0005	UK Neurozentrum (TSC)	Freiburg, 1055	no schooling yet	no	no	no	1058	moderate	3
----	--------	------------	-----------------------	----------------	------------------	----	----	----	------	----------	---

**Cranielle MRT Bilder – Teil 1**

N	u	m	b	e	r	Pat- (Pat- ID) -	Pat- (Add- ID) -	Centre	For m (ID) - LIN K	MR I- Pat hol ogy	if MRI- y yes, Lateraliz ation?	le si o ?	hippo camp al scler osis?	dua pat hol ogy ?	malformation of cortical development (excluding developmental tumors)?	neoplasm and developmental tumors (e.g. ganglioglioma, astrocytoma)?	phakomatosis (e.g. hypothalamic hamartoma, neurofibromatosis type I+II, tuberous sclerosis, encephal	vasc ular malfo rmati on?	peri- postnatal ischemic / hypoxic lesion?
1	7	ayj24	K-0001	OG-KOR	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	134	6	yes	n	unknow	n	o	no	no	no	no	yes	no	no
4	43	bke6	K-0005	OG-KOR	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	155	8	yes	right	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
7	12	cob1	K-0003	OG-KOR	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	146	1	yes	left	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
1	7	cx40	K-0002	OG-KOR	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	140	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
1	2	aaa000	MR-UK-0009	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg	480	yes	n	unknow	n	o	no	no	no	no	no	no	no	no

(TSC)															
1	ajy29	MR-	Epilepsieze	117											
5	6	UK-0010	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no
1	jsb45	MR-	Epilepsieze	129											
6	6	UK-0014	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no
1	kdj90	MR-	Epilepsieze												
7	2	UK-0007	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	378	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no
2	lbr74	MR-	Epilepsieze												
1	1	UK-0012	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no
2	sgb2	MR-	Epilepsieze												
3	47	UK-0012	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	807	yes	unknow	n	o	no	no	no	no	no	yes	no
2	uvw8	MR-	Epilepsieze	114											
4	38	UK-0008	ntrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	7	yes	right	n	o	no	no	no	no	no	yes	no

2	wky2	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	90	yes	bilateral	n	o	no	no	no	yes	yes	yes	no	no
2	wpu1	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	247	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	ydh8	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	767	yes	right	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	bsk9	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	120	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	csw8	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	165	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	dpm	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	123	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	fts25	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	109	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no
3	lsy96	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum	162	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no

			um (TSC)														
3 8	mej1 00	FR- UK- 0011	UK Freiburg, Neurozentr	170													
			um (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
3 9	phl4 68	FR- UK- 0012	UK Freiburg, Neurozentr	174													
			um (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
4 0	pqf7 65	FR- UK- 0001	UK Freiburg, Neurozentr														
			um (TSC)	907	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
4 1	qpc1 85	FR- UK- 0013	UK Freiburg, Neurozentr	180													
			um (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no	
4 2	roa1 47	FR- UK- 0002	UK Freiburg, Neurozentr														
			um (TSC)	930	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no	
4 4	uyb2 58	FR- UK- 0004	UK Freiburg, Neurozentr	102													
			um (TSC)	7	yes	bilateral	n	o	no	no	no	yes	no	yes	no	no	
4 5	vfe6 15	FR- UK- 0003	UK Freiburg, Neurozentr	100													
			um (TSC)	1	yes	bilateral	n	o	yes	no	no	no	no	yes	no	no	
4 6	yww6 05	FR- UK- 0005	UK Freiburg, Neurozentr	106													
			um (TSC)	0	yes	bilateral	n	o	no	no	no	no	no	yes	no	no	



## Cranielle MRT Bilder – Teil 2

N u m b e r	neo cort ical ?	oth er lesi on?	un kn ow n?	If one or more considered to be epileptogenic?	MRI-pathologies: are lesions to be LINK 2	MRI per forme d?	Tu be rs ?	If yes, how many ?	Diamete r of largest tuber:	Diameter of second tuber (if more than one tuber):	of largest SEN (Subepen dymal nodules) ?	If yes, how many ?3	Diamet er of largest SEN:	Diameter of second largest SEN (if more than one SEN):	of largest
1	no	no	no	yes	1347	yes	yes	>5	15		yes	>5	6		
4	no	no	no	yes	1559	yes	yes	>5			no				
7	no	no	no	yes	1462	yes	yes	>5	10		no				
10	no	no	no	yes	1408	yes	yes	>5	8		yes	>5	0.5		
12	no	no	no	unknown	361	yes	yes	>5	30		yes	>5			
15	no	no	no	yes	1172	yes	yes	>5			no				
16	no	no	no	yes	1281	yes	yes	>5			no				
17	no	no	no	yes	445	no									
21	no	no	no	yes	8	yes	yes	2-5			yes	unkno wn			
23	no	no	no	yes	808	yes	no				no				
24	no	no	no	yes	1140	yes	yes	unkno wn			yes	1	20		
26	no	no	no	yes	91	yes	yes	1			yes	unkno wn			
28	no	no	no	yes	248	yes	yes	2-5			yes	unkno wn			
31	no	no	no	yes	768	yes	yes	>5			yes	>5			
33	no	no	no	yes	1208	yes	yes	>5	30	27.5	yes	>5	4	3.5	
34	no	no	no	yes	1657	yes	yes	>5	24	22	yes	>5	2.5	1.8	

[illegible]

## Cranielle MRT Bilder – Teil 3

N	SEGA (Subependymal giant cell astrocytomas)?	If yes, how many? <sup>4</sup>	Diameter of largest SGA: SEGA:	Diameter of second largest SGA (if more than one SGA):	If t.i.i. recorded+considered i.m.l. Temporal epilepsy (TLE)	If mesial temporal lobe epilepsy (MTLE)?	If TLE, lateral temporal lobe epilepsy (LTLE)?	If TLE, Insular cortex epilepsy?	Frontal lobe epilepsy (FLE)?	Parietal lobe epilepsy (PLE)?	Occipital lobe epilepsy (OLE)?	Multifocal epilepsy (MFE)?	Who le hemi sphere?	Unknown?
1	yes	1	10		no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
4	no				no	no	no	no	yes	no	no	no	no	no
7	no				no	no	no	no	yes	no	no	no	no	no
10	yes	1	3		no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
12	no				no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
15	no				no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
16	yes	1			no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
17	unknown				no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
21	yes	1			no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
23	yes	unknown			no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
24	yes	1	10		no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
26	no				yes	yes	yes	no	yes	no	no	no	no	no
28	yes	1			no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
31	yes	1			no	no	no	no	no	no	no	no	no	no
33	yes	1	13.5		no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no
33	no				yes	no	yes	no	no	no	no	no	no	no

4												
3												
5	no		no		no	no	no	no	no	no	no	no
3										ye		
6	no		no		no	no	yes	yes	no	s	no	no
3												ye
7	no		no		no	no	no	no	no	no	no	s
3												
8	no		no		no	no	no	yes	no	no	no	no
3												
9	yes	1	25		no	no	no	yes	no	no	no	no
4												
0	no				no	no	no	no	no	s	no	no
4												
1	no		yes		no	yes	no	no	no	no	no	no
4												
2	no		no		no	no	no	no	no	s	no	no
4												
4	no		no		no	no	yes	no	no	no	no	no
4												
5	no		no		no	no	yes	no	no	no	no	no
4												
6	no		yes		yes	no	no	yes	no	s	no	no

## Extraneurale Manifestationen

N u m b e r	Pat i e n t (Pat- ID) - LINK	Pat i e n t (Add- ID) - LINK	Centre	For m (ID) - LIN K	Other affect ed organ s?	If skin yes, S angiofibromas (adenoma sebaceum)?	If skin yes, white spots?	If skin yes, periungual fibromas (Koenen's tumors)?	If skin yes, shagre en patch?	Ki d If kidney renal hemorrhages in the medical history?	If kidney yes, renal angiolipo mas?	If kidney yes, kidney cysts?	H e a r t ? s?	If heart yes, rhabdo myoma s?
1	ayj24 7	OG- KORK -0001	Diakonie Kork Epilepsiezent rum (TSC)	132 9	yes	yes	yes	no	no	yes	no	yes	no	yes
4	bke64 3	OG- KORK -0005	Diakonie Kork Epilepsiezent rum (TSC)	156 0	yes	yes	no	no	no	no				
7	cob11 2	OG- KORK -0003	Diakonie Kork Epilepsiezent rum (TSC)	144 7	yes	no	yes	no	no	no				
9	cx40 7	OG- KORK -0002	Diakonie Kork Epilepsiezent rum (TSC)	140 4	yes	yes	yes	no	yes	no				
11	aaa00 0	MR- UK- 0009	Epilepsiezent rum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	362	yes	yes	yes	no	no	no				
1	ajy29 4	MR- UK- 0010	Epilepsiezent rum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	117 3	yes	no	yes	no	no	no				
1	jsb45 5	MR- UK- 0014	Epilepsiezent rum Hessen (EZH),	119 3	yes	no	yes	no	no	no				

[illegible]

3	bsk90	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1210	yes	unknown											yes
2	2																s yes
3	csw8	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1659	yes	yes	yes	unknown	unknown	unknown							n
3	dpm3	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1235	yes	yes	yes	yes	no	no							n
4	56																s yes
3	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1094	yes	yes	no	yes	unknown	unknown							n
5																	s yes
3	lsy96	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1630	yes	yes	yes	unknown	yes	no							y
6	2																e
3	mej10	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1710	yes	yes	yes	yes	no	no							n
7	0																o
3	phl46	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1750	yes	yes	yes	yes	unknown	unknown							n
8	8																o
3	pqf76	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	910	yes	yes	yes	no	no	no							y
9	5																e
4	qpc18	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1810	yes	yes	yes	yes	unknown	unknown							n
0	5																o
4	roa14	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	933	yes	yes	yes	no	no	no							n
1	7																o
4	uyb25	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1030	yes	yes	no	unknown	unknown	yes							y
3	8																e
4	vfe61	FR-UK-	UK Freiburg, Neurozentrum	1004	yes	yes	yes	yes	unknown	no							s
4	5																yes





## Ausgewertete EEGs Teil 1

Nu m be r	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Video-EEG- Monitoring conducted before?	if yes, where was Video-EEG-Monitoring conducted before?	Date of Monito ring:	Duration of Monitoring (days):	Form (ID) - LINK2	Type of EEG??	Duration of Monitoring (days):3
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1330	yes	in this department		unbekannt	1331	Routine EEG	
4	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1561	yes	in this department		unbekannt	1562	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	4
7	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1448	yes	in another department		unbekannt	1449	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	8
9	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1409	yes	in another department	-- .06.20 01	unbekannt	1410	Routine EEG	
11	aaa000	MR-UK- 0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	465	unknown				466	Routine EEG	
13	ajy296	MR-UK- 0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1174	no				1175	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	2
14	jsb456	MR-UK- 0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1194	yes	in another department	-- .11.20 12	unbekannt	1195	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	3
15	kdy902	MR-UK- 0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	379	yes	in another department	-- .02.20 01	unbekannt	380	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	
19	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	11	yes	unknown		unbekannt	12	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	6
21	sgb247	MR-UK- 0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	810	no				811	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	12

22	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1139	yes	in another department	-- .06.20 03	unbekannt			
23	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	93	yes	in this department	-- .08.20 05	5	94	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	5
25	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	269	yes	in another department	-- .07.20 07	1	262	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	6
28	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	770	yes	in this department	-- .06.20 07	unbekannt	771	Routine EEG	
30	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1211	no				1212	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	2
31	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1660	yes	in this department	-- .03.20 03	4	1661	Invasive (intracranial) Video-EEG- Monitoring	8
32	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1236	no				1237	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	2
33	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1095	no				1096	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	3
34	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1631	unknown				1632	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	7
35	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1711	yes	in this department	-- .11.20 12	7	1712	Invasive (intracranial) Video-EEG- Monitoring	
36	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1751	no				1761	Non-invasive Video-EEG- Monitoring	2
37	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum	911	no				912	Non-invasive Video-EEG-	3

			(TSC)								Monitoring		
38	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1811	yes	in another department	--	.07.20	12	4	1812	Non-invasive Video-EEG-Monitoring	3
39	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	934	no						935	Non-invasive Video-EEG-Monitoring	2
41	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1031	no						1032	Non-invasive Video-EEG-Monitoring	2
42	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1005	no						1006	Non-invasive Video-EEG-Monitoring	2
43	ywv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1064	no						1065	Non-invasive Video-EEG-Monitoring	1

## Ausgewertete EEGs Teil 2

Nu mb er	Interictal epileptiform discharges (Interictal EDs)?	If selected, interictal Lateralisation?	EDs EDs	tem por al?	if temporal yes: lateral?	if temporal yes: mesial?	Fro ntal ?	Par ieta l?	Occ ipita l?	Whole hemisph ere?	Gene ralise d?	Seizures recorde d?	If recorded please specify.	seizures yes,
1	yes	left>right		yes	no	no	yes	no	yes	no	no	no		
4	yes	left>right		no	no	no	yes	yes	no	no	no	yes	unifocal	
7	yes	left		yes	yes	no	no	yes	yes	no	no	yes	multifocal	
9	yes	right		yes	no	no	yes	no	no	no	no	no		
11	yes	left		yes	no	no	yes	yes	no	no	no	no		
13	yes	bilateral		yes	no	no	no	no	yes	no	no	no		
14	yes	right		yes	no	no	yes	no	no	no	no	yes	multifocal	
15	yes	bilateral		no	no	no	no	yes	no	no	no	yes	multifocal	
19	yes	left>right		yes	yes	yes	no	no	no	no	no	yes	unifocal	
21	no			no	no	no	no	no	no	no	no	no		
22				no	no	no	no	no	no	no	no			
23	yes	right		yes	yes	no	yes	no	no	no	no	yes	unifocal	
25	yes	left>right		yes	no	yes	no	no	no	no	no	yes	multifocal	
28	yes	left>right		yes	yes	no	yes	no	no	no	no	yes	multifocal	
30	yes	bilateral		no	yes	no	yes	yes	no	no	no	yes	unknown	
31	yes	left		no	yes	no	no	no	no	no	no	yes	unifocal	
32	yes	right		yes	yes	no	no	no	no	no	no	no		
33	yes	left>right		no	no	no	yes	yes	no	no	no	no		
34	no			no	no	no	no	no	no	no	no	yes	unknown	
35	yes	bilateral		no	no	no	yes	yes	yes	no	no	yes	unifocal	
36	yes	right>left		no	no	no	yes	no	no	no	no	yes	unifocal	
37	yes	left		yes	yes	no	no	yes	no	no	no	yes	unifocal	
38	yes	right>left		yes	yes	no	yes	yes	no	no	no	yes	unifocal	
39	yes	bilateral		yes	yes	no	yes	yes	no	no	no	yes	unifocal	
41	yes	bilateral		yes	yes	no	yes	no	no	no	no	yes	unifocal	
42	yes	bilateral		yes	yes	no	yes	yes	no	no	no	yes	multifocal	
43	yes	left>right		yes	yes	no	no	yes	no	no	yes	yes	unifocal	

## Genetische Testungen auf TSC1 und TSC2 Mutationen

Numbe r	Patient LINK	(Pat-ID)	- Patient LINK	(Add-ID)	- Centre	Form LINK	(ID)	- Genes tested?	TSC?
1	ayj247		OG-KORK-0001		Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1342		yes	TSC1 or TSC2
4	bke643		OG-KORK-0005		Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1565		no	
6	cob112		OG-KORK-0003		Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1452		yes	TSC2
8	cx407		OG-KORK-0002		Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1412		no	
10	aaa000		MR-UK-0009		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	365		no	
13	ajy296		MR-UK-0010		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1178		yes	TSC1
14	jsb456		MR-UK-0014		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1300		no	
15	kdj902		MR-UK-0007		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	381		no	
19	lbr741				Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	15		yes	TSC2
21	uvw838		MR-UK-0008		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	348		yes	TSC1/2 negative
23	wky222		MR-UK-0001		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	97		no	
25	wpu134		MR-UK-0005		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	265		yes	TSC2
28	ydh837		MR-UK-0013		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	774		no	
30	bsk902		FR-UK-0007		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1215		no	
31	csw840		FR-UK-0010		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1664		no	
32	dpm356		FR-UK-0008		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1240		no	
33	fts259		FR-UK-0006		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1099		no	
34	lsy962		FR-UK-0009		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1635		unknown	
35	mej100		FR-UK-0011		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1715		yes	TSC1/2 negative
36	phl468		FR-UK-0012		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1764		unknown	
37	pqf765		FR-UK-0001		UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	915		no	

38	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1815	no	
39	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	938	yes	TSC1 or TSC2
41	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1035	yes	TSC1/2 negative
42	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1009	no	
43	yvv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1068	no	

## ICD 10 Diagnosen

Nu mbe r	Patient (Pat- ID) - LINK	Patient (Add- ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Epilepsy Diagnosis - ICD-G40 Diagnosis?	Diagnose ja/nein
1	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1343	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
2	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1362	G40.4 Other generalized epilepsy and epileptic syndromes	1
3	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1380	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
4	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1566	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
5	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1588	G40.1 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with simple partial seizures	1
6	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1610	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
7	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1459	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
8	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1478	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
9	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1497	G40.1 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with simple partial seizures	1
10	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1415	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
11	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1438	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
12	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	461	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
13	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	484	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
14	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	498	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
15	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1179	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
16	jsb456	MR-UK-0014	Epilepsiezentrum Hessen	1301	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and	1

		(EZH), Marburg (TSC)		epileptic syndromes with complex partial seizures		
17	kdj902	MR-UK-0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	421	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
18	kdj902	MR-UK-0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	435	G40.9 Epilepsy, unspecified	1
21	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	16	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
22	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	31	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
23	sgb247	MR-UK-0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	814	G40.3 Generalized idiopathic epilepsy and epileptic syndromes	1
24	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1152	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
25	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1160	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
26	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	98	G40.9 Epilepsy, unspecified	1
27	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	113	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
28	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	266	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
29	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	282	G40.3 Generalized idiopathic epilepsy and epileptic syndromes	1
30	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	509	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
31	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	775	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
32	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	790	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
33	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1216	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
34	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1665	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
35	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1241	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures	1
36	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum	1100	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and	1



		(TSC)		epileptic syndromes with complex partial seizures	
37	Isy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1636	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
38	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1716	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
39	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1765	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
40	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	916	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
41	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1816	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
42	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	939	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
43	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	979	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
44	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1036	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
45	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1010	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1
46	yvv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1069	G40.2 Localization-related (focal)(partial) symptomatic epilepsy and epileptic syndromes with complex partial seizures 1

## Klassifikationen der diagnostizierten Epilepsien - Teil 1

Nu m b e r	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Epil eps y?	if yes, please enter date of diagnosis of epilepsy:	Age at date of first diagnosis	Epilepsy Medicati on?	if Epilepsy medication, pharmacoresponsibel or refractory?	Epileptic (seizures) in medical history?	spasms in
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1344	yes	--.07.1995	000002	yes	refractory	yes	
4	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1567	yes	--.06.1995	000411	yes	refractory	yes	
7	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1446	yes	--.12.1999	000810	yes	refractory	yes	
10	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1393	yes	--.06.2001	unknown	yes	refractory	yes	
12	aaa000	MR-UK- 0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	366	yes	--.12.1991	000005	yes	refractory	yes	
15	ajy296	MR-UK- 0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1180	yes	--.06.2005	001308	yes	refractory	yes	
16	jsb456	MR-UK- 0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1302	yes	--.09.2012	000001	yes	refractory	yes	
17	kdj902	MR-UK- 0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	448	yes	--.11.1999	000005	yes	refractory	yes	
21	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	17	yes	--.06.1999	000701	yes	refractory	yes	
23	sgh247	MR-UK- 0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	815	yes	--.06.1969	000303	yes	pharmacoresponsibel	no	
24	uvw838	MR-UK- 0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH),	1153	yes	--.04.1980	000001	yes	refractory	yes	

Marburg (TSC)									
26	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	99	yes	--.07.1974	000001	yes	refractory yes
28	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	267	yes	--.11.1999	000706	yes	refractory yes
31	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	776	yes	--.06.2007	000201	yes	refractory yes
33	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1217	yes	--.10.2006	000005	yes	pharmacoresponsibel yes
34	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1666	yes	--.10.1978	000300	yes	pharmacoresponsibel no
35	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1242	yes	--.02.1993	000006	yes	pharmacoresponsibel no
36	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1101	yes	--.02.2008	000003	yes	pharmacoresponsibel yes
37	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1637	yes	--.11.1985	000000	yes	refractory yes
38	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1717	yes	--.06.2000	000100	yes	refractory no
39	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1766	yes	--.09.1989	000002	yes	refractory yes
40	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	917	yes	--.10.2007	000004	yes	pharmacoresponsibel no
41	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1817	yes	--.01.2009	000602	yes	refractory no

42	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	940	yes	--.09.2008	000005	yes	refractory	yes
44	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1037	yes	--.02.2013	000000	yes	refractory	yes
45	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1011	yes	--.06.2012	000003	yes	refractory	yes
46	ywv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1070	yes	--.02.2001	000009	yes	refractory	yes

## Klassifikationen der diagnostizierten Epilepsien - Teil 2

N u m b er	For m (ID) - LINK	Number of epileptogenic tubers that are thought to be seizure onset zones is unknown?	If not unknown, how many epileptogenic tubers that are thought to be seizure onset zones:?	If at least one epileptogenic tuber is thought to be a seizure onset zone, is it uni- or bilateral?	West syndrome/Sala am spasms in childhood recorded?	If yes, age date of first appearance:	age date of first appearance	Age of first diagno sis Jahre	Age West Syndro me (Monate )
1	1348	yes			yes	-- .07.1995	000002	0	2
4	1568	yes			no			4	#WERT!
7	1460	yes			no			8	#WERT!
1	1394	yes			no			unkno wn	#WERT!
1	2	367	yes		yes	-- .11.1991	000004	0	4
1	5	1181	yes		no			13	#WERT!
1	6	1303	no	1	unilateral	-- .09.2012	000001	0	1
1	7	371	yes		yes	-- .12.1999	000006	0	6
2	1	18	no		bilateral			7	#WERT!
2	3	816	no	1	unilateral			3	#WERT!
2	4	1154	no	1	unilateral			0	#WERT!
2	6	100	yes		no			0	#WERT!
2	8	268	no	1	unilateral	-- .01.1993	000008	7	8
3	1	777	yes		no			2	#WERT!
3	3	1218	yes		yes	-- .10.2006	000005	0	5

3									
4	1667	no	2	unilateral	no			3	#WERT!
3									
5	1243	yes		unknown	no			0	#WERT!
3						--			
6	1102	yes		unknown	yes	.02.2008	000003	0	3
3						--			
7	1638	yes			yes	.03.1986	000004	0	4
3									
8	1718	no	2	unilateral	no			1	#WERT!
3						--			
9	1767	no	1	unilateral	yes	.12.1989	000005	0	5
4									
0	918	yes		unknown	no			0	#WERT!
4									
1	1818	no	2	unilateral	no			6	#WERT!
4						--			
2	941	yes			yes	.10.2008	000006	0	6
4						--			
4	1038	no	1	unilateral	yes	.02.2013	000000	0	0
4						--			
5	1012	no	2	unilateral	yes	.06.2012	000003	0	3
4						--			
6	1071	no	1	unilateral	yes	.02.2001	000009	0	9

## Einschätzung Operabilität

N u m b e r	Patient (Pat- ID) - LINK	Patient (Add- ID) - LINK	Centre	For m (ID) - LINK	Resectiv e surgery is possible?	if resective surgery is NOT possible, Vagus nerve stimulation (VNS) indicated?	if resective surgery is possible, chance seizure freedom supposed to be?	if resective surgery is possible, risk of postoperative deficits decline is?	If epileptogenic lesion on MRI: are there differences between MRI and EEG focus?
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Kork Epilepsiezent um (TSC)	1349	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	no
2	bke64	OG- KORK- 0005	Diakonie Kork Epilepsiezent um (TSC)	1581	yes	no	average (50-70%)	low (0-5%)	no
4	cob11 2	OG- KORK- 0003	Diakonie Kork Epilepsiezent um (TSC)	1463	yes	no	high (> 70%)	low (0-5%)	no
7	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Kork Epilepsiezent um (TSC)	1416	yes	no	high (> 70%)	low (0-5%)	no
9	aaa00 0	MR- UK- 0009	Epilepsiezent um Hessen (EZH), Marburg (TSC)	368	no	yes			yes
12	ajy296	MR- UK- 0010	Epilepsiezent um Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1190	no	no			no
13	jsb456	MR- UK- 0014	Epilepsiezent um Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1304	yes	no	unknown	low (0-5%)	no
14	kdj902	MR- UK- 0007	Epilepsiezent um Hessen (EZH), Marburg (TSC)	438	unknown	no			no
15	lbr741		Epilepsiezent um Hessen	19	yes	no	low (0-49%)	low (0-5%)	no

			(EZH), Marburg (TSC)						
17	7	sg24	MR- UK- 0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	817	unknown	no		no
18	8	uvw83	MR- UK- 0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1155	yes	no	unknown	high (> 10%) no
20	2	wky22	MR- UK- 0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	101	no	yes		yes
22	4	wpu13	MR- UK- 0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	270	yes	no	low (0-49%)	high (> 10%) no
25	7	ydh83	MR- UK- 0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	778	no	no		no
26	2	bsk90	FR- UK- 0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1219	unknown	no		unknown
27	0	csw84	FR- UK- 0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1668	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%) yes
28	6	dpm35	FR- UK- 0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1244	unknown	no		unknown
29		fts259	FR- UK- 0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1103	unknown	no		unknown
30		lsy962	FR- UK- 0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1639	unknown	no		unknown



31	mej10 0	FR- UK- 0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1719	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes
32	phl468	FR- UK- 0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1768	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes
33	pqf765	FR- UK- 0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	919	unknown	no			unknown
34	qpc18 5	FR- UK- 0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1819	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes
35	roa147	FR- UK- 0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	942	unknown	no			unknown
37	uyb25 8	FR- UK- 0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1039	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes
38	vfe615	FR- UK- 0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1013	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes
39	yww60 5	FR- UK- 0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1072	yes	no	average (50-70%)	average (> 5-10%)	yes

## Spezifische Behandlung mit mTOR Inhibitoren

Nu mb er	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) LINK	mTOR - Inhibitor (past or current)?	If yes, affect regarding..... seizure frequency during the last 3 months?	...the size of ... SEGAs present?	Skin ... if manifesta tions?	Renal ... manifestat ions?	Cardial ... manifestati ons?
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1345	yes	>50% decrease	no change	unchange d	better	unchanged
4	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1569	no	no change				
7	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1464	no	no change				
10	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1395	no	no change				
12	aaa000	MR-UK- 0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	369	no	no change				
15	ajy296	MR-UK- 0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1191	no	no change				
16	jsb456	MR-UK- 0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1285	no	no change				
17	kdj902	MR-UK- 0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	449	no	no change				
21	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	21	no	no change				
23	sgh247	MR-UK- 0012	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	818	no	no change				
24	uvw838	MR-UK- 0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH),	351	no	no change				

		Marburg (TSC)							
26	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	103	no	no change			
28	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	271	no	no change			
31	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	779	no	no change			
32	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1220	no	no change			
33	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1669	no	no change			
34	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1245	no	no change			
35	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1104	no	no change			
36	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1640	no	no change			
37	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1720	no	no change			
38	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1769	no	no change			
39	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	920	no	no change			
40	qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1820	no	no change			
41	roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	943	no	no change			
43	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1040	yes	no change	unknown	unchanged	unknown better
44	vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1014	no	no change			
45	ywv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1073	no	no change			

## Neurochirurgische Interventionen

Nu m be r	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Patient received epilepsy surgery?	has If patient has received epilepsy surgery , where?	If patient has NOT received epilepsy surgery, did patient receive any craniotomy?	Form (ID) - LINK2	No. of surge ry:	Date of surge ry:	Neuro naviga tion?	su rg er y
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1321	yes	in this department		1322	1	..1	yes	yes
2	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)		no		no	1583	1	..1	yes	yes
4	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1465	no		no					yes
6	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1396	yes	in another department		1397	1	..1	yes	yes
8	aaa000	MR-UK- 0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	479	no		no					no
9	ajy296	MR-UK- 0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1192	no		no					no
10	jsb456	MR-UK- 0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1286	no		no	1287	1	..1	yes	no
11	kdj902	MR-UK- 0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	450	no		no					no
12	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	20	no		no					yes
14	sgb247	MR-UK-	Epilepsiezentrum	819	no		no					no

		0012	Hessen (EZH), Marburg (TSC)										
15	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	349	yes	unknown	unknown	350	1	..1	yes	no	
16	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	102	no		no					no	
17	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	272	no		no					yes	
19	ydh837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	780	no		no					no	
20	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1221	no		no					no	
21	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1670	no		yes	1671	1	..1	yes	yes	
22	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1246	no		no					no	
23	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1105	no		no					no	
24	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1641	no		yes					no	
25	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1721	no		no	1722	1	..1	yes	yes	
26	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1770	no		no	1771	1	..1	yes	yes	
27	pqf765	FR-UK-0001	UK Freiburg, Neurozentrum	921	no		no	922				no	

[illegible]

## Neurochirurgische Anfallsergebnisse

Nu mb er	Patient (Pat-ID) LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) LINK	Engel-outcome?	ILAE-outcome?	Sur ger y
1	ayj247	OG-KORK-0001	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1353	Class III: Worthwhile improvement	5: Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days; +/- auras	yes
2	bke643	OG-KORK-0005	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1587	Class IV: No worthwhile improvement	5: Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days; +/- auras	yes
4	cob112	OG-KORK-0003	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1477	Class I: Free of disabling seizures	2: Only auras; no other seizures	yes
5	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1420	Class III: Worthwhile improvement	4: Four seizure days per year to 50% reduction of baseline seizure days; +/- auras	yes
7	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	41	Class IV: No worthwhile improvement	5: Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days; +/- auras	yes
8	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	291	Class IV: No worthwhile improvement	5: Less than 50% reduction of baseline seizure days to 100% increase of baseline seizure days; +/- auras	yes
10	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1675	Class I: Free of disabling seizures	1: Completely seizure free; no auras	yes
11	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1726	Class I: Free of disabling seizures	1: Completely seizure free; no auras	yes
12	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1775	Class II: Rare disabling seizures (almost seizure free)	4: Four seizure days per year to 50% reduction of baseline seizure days; +/- auras	yes
13	uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1046	Class I: Free of disabling seizures	1: Completely seizure free; no auras	yes
14	ywv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1079	Class II: Rare disabling seizures (almost seizure free)	3: One to three seizure days per year; +/- auras	yes

## Anfallsklassifikationen - Teil 1

Nu m b e r	Patient (Pat-ID) - LINK	Patient (Add-ID) - LINK	Centre	Form (ID) - LINK	Date of seizure report:	Seizu re start:	Seizu re end:	Au ra ? Type?	If other, please specify:?	Average frequency over the last three months:	Frequency undetermine d?
1	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1335	11.2007			no			no
2	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1335	11.2007			no			no
3	ayj247	OG- KORK- 0001	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1335	11.2007			no			no
4	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1550	11.1999			no			no
5	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1550	09.2000			no			no
6	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1550	08.2008			no			no
7	bke643	OG- KORK- 0005	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1550	09.2000			no			no
8	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1484	12.2007			no			no
9	cob112	OG- KORK- 0003	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1484	01.2007			yes	Somatos ensory aura	50	no
10	cx407	OG- KORK- 0002	Diakonie Epilepsiezentrum (TSC)	Kork 1391	08.2008			yes	Somatos ensory aura	24	no
11	cx407	OG- KORK-	Diakonie Epilepsiezentrum	Kork 1391	08.2008			no			no



	0002	(TSC)							
12	cx407	OG-KORK-0002	Diakonie Kork Epilepsiezentrum (TSC)	1391	08.2008	no			no
13	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	470	01.2011	no			no
14	aaa000	MR-UK-0009	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	470	01.2011	no			no
15	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1183	02.2013	yes	Psychic aura	1	no
16	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1183	02.2013	no			no
17	ajy296	MR-UK-0010	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1183	02.2013	no			no
18	jsb456	MR-UK-0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1282	10.2013	no			no
19	jsb456	MR-UK-0014	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1282	10.2013	no			no
20	kdy902	MR-UK-0007	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	444	01.2002	no			no
21	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	42	07.2009	no			no
22	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	42	07.2009	yes	Abdomin al aura		yes
23	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	42	07.2010	no			no

24	lbr741		Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	42	07.2010	no					no
25	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1133	10.2004	no					no
26	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1133	10.2004	yes	Other	unknown	21		no
27	uvw838	MR-UK-0008	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	1133	02.2013	no					no
28	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	121	09.2005	no					no
29	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	121	09.2005	no					no
30	wky222	MR-UK-0001	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	121	05.2007	no					no
31	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	02.2012	no					no
32	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	02.2012	no					no
33	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2009	no					no
34	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2009	no					no
35	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	02.2012	no					no
36	wpu134	MR-UK-	Epilepsiezentrum	299	02.2012	no					no

	0005	Hessen (EZH), Marburg (TSC)					
37	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2010	no	no
38	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2010	no	no
39	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2010	no	no
40	wpu134	MR-UK-0005	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	299	07.2010	no	no
41	yd837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	797	04.2012	no	no
42	yd837	MR-UK-0013	Epilepsiezentrum Hessen (EZH), Marburg (TSC)	797	04.2012	no	no
43	bsk902	FR-UK-0007	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1223	02.2012	no	no
44	csw840	FR-UK-0010	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1676	09.2004	no	no
45	dpm356	FR-UK-0008	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1247	04.2011	no	no
46	fts259	FR-UK-0006	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1107	06.2012	no	no
47	lsy962	FR-UK-0009	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1643	11.2011	Somatos sensory aura	15 no
48	mej100	FR-UK-0011	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1727	02.2013	Somatos sensory aura	90 no
49	phl468	FR-UK-0012	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1776	05.2003	no	no
50	pqf765	FR-UK-	UK Freiburg,	962	04.2010	no	no

	0001	Neurozentrum (TSC)				
51 qpc185	FR-UK-0013	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1822	01.2014	no	no
52 roa147	FR-UK-0002	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	985	01.2012	no	no
53 uyb258	FR-UK-0004	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1048	06.2013	no	no
54 vfe615	FR-UK-0003	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1017	10.2013	no	no
55 ywv605	FR-UK-0005	UK Freiburg, Neurozentrum (TSC)	1081	07.2003	no	no

## Anfallsklassifikationen - Teil 2

Nu m b e r	Autono mic Seizure ?	Average frequency the last months:	Freque ncy undetermi ned?	Dialep tic Seizur e?	Typi cal?	Average frequency the last months:2	Freque ncy undetermi ned?3	Simple Motor Seizure ?	Simple Motor Seizure Type?	If other, please specify:	Average frequency the last months:4	Freque ncy undetermi ned?5
1	no		no	no			no	yes	Tonic-clonic seizure		45	no
2	no	12	no	yes	no	12	no	no				no
3	no		no	no			no	yes	Clonic seizure		270	no
4	no		no	no			no	yes	Tonic seizure		900	no
5	no	30	no	yes	no	30	no	no				no
6	no		no	no			no	yes	Tonic seizure		90	no
7	no		no	no			no	yes	Clonic seizure		120	no
8	no		no	no			no	yes	Tonic seizure		45	no
9	no		no	no			no	yes	Tonic seizure		50	no
10	no		no	no			no	no				no
11	no		no	no			no	yes	Tonic-clonic seizure		1	no
12	no		no	no			no	no				no
13	no		no	no			no	yes	Myoclonic seizure		27	no
14	no		no	no			no	yes	Tonic seizure		90	no
15	no		no	no			no	no				no
16	no		no	no			no	yes	Tonic-clonic seizure		1	no

17	no	no	no	no	no	no	no
18	no	no	no	no	no	no	no
19	no	950	no	yes	yes	950	no
20	no	135	no	yes	yes	135	no
21	no	23	no	yes	yes	23	no
22	no	no	no	no	yes	Tonic-clonic seizure	23
23	no	no	no	no	yes	Versive seizure	yes
24	no	no	no	no	yes	Versive seizure	yes
25	no	no	no	no	no		no
26	no	no	no	no	no		no
27	no	no	no	no	yes	Tonic seizure	6
28	no	no	no	no	no		no
29	no	no	no	no	yes	Tonic seizure	5
30	no	no	no	no	yes	Tonic-clonic seizure	5
31	no	no	no	no	no		no
32	no	no	no	no	yes	Tonic-clonic seizure	yes
33	no	150	no	yes	yes	Versive seizure	150
34	no	no	no	no	yes	Tonic-clonic seizure	69
35	no	no	no	no	yes	Versive seizure	20

36	no	no	no		no	yes	Versive seizure		yes
37	no	no	no		no	yes	Tonic-clonic seizure	9	no
38	no	no	no		no	yes	Versive seizure	9	no
39	no	12	no	yes	12	no	no		no
40	no	no	no		no	yes	Versive seizure	9	no
41	no	yes	yes	yes	yes	no			no
42	no	no	no		no	yes	Tonic seizure	81	no
43	no	no	no		no	yes	Epileptic Spasm	100	no
44	yes	no	no		no	yes	Tonic seizure		yes
45	yes	3	no	yes	no	3	no		no
46	no	yes	yes	yes	yes	yes	Clonic seizure		yes
47	no	no	no		no	no			no
48	no	no	no		no	yes	Tonic seizure	90	no
49	no	yes	yes	no	yes	yes	Tonic seizure		yes
50	no	yes	yes	no	yes	no			no
51	no	yes	yes	no	yes	yes	Tonic-clonic seizure		yes
52	no	no	no		no	no			no
53	no	no	no		no	yes	Epileptic Spasm		yes
54	no	yes	yes	no	yes	yes	Epileptic Spasm		yes

55	no	270	no	yes	no	270	no	yes	Epileptic Spasm	yes
----	----	-----	----	-----	----	-----	----	-----	--------------------	-----



## Anfallsklassifikationen - Teil 3

Number	Complex Motor Seizure?	Complex Motor Seizure Type?	If other, please specify:	Average frequency over the last three months:	Frequency undetermined?	Special Seizure?	[Special Seizure ?]	Special Seizure Type?	If other, please specify:2	Average frequency over the last three months:3	Frequency undetermined?4
1	no				no	no					no
2	no				no	no					no
3	no				no	no					no
4	no				no	no					no
5	no				no	no					no
6	no				no	no					no
7	no				no	no					no
8	no				no	no					no
9	yes	Hypermotor seizure		50	no	no					no
10	no				no	no					no
11	no				no	no					no
12	yes	Hypermotor seizure		6	no	no					no
13	no				no	no					no
14	no				no	no					no
15	yes	Automotor seizure		1	no	no					no
16	no				no	no					no
17	no				no	yes		Aphasic seizure		1	no
18	yes	Hypermotor seizure		500	no	no					no
19	no				no	no					no
20	yes	Hypermotor seizure		135	no	no					no
21	yes	Hypermotor seizure		23	no	no					no
22	yes	Hypermotor		23	no	no	no				no

	seizure				
23	no		no	no	no
24	yes	Automotor seizure	yes	no	no
25	yes	Automotor seizure	9	no	no
26	no		no	no	no
27	no		no	no	no
28	yes	Automotor seizure		no	no
29	no		no	no	no
30	no		no	no	no
31	yes	Automotor seizure		yes	no
32	yes	Hypermotor seizure		yes	no
33	yes	Other	dialeptisch-automotorischer	150	no
34	yes	Hypermotor seizure		69	no
35	no		no	no	no
36	yes	Automotor seizure		yes	no
37	yes	Hypermotor seizure		9	no
38	yes	Automotor seizure		9	no
39	yes	Other	dialeptisch-automotorisch	9	no
40	no		no	no	no
41	no		no	no	no
42	no		no	no	no
43	no		no	no	no

44	yes	Automotor seizure	yes	no	no
45	no		no	no	no
46	no		no	no	no
47	no		no	no	no
48	no		no	no	no
49	no		no	no	no
50	no		no	no	no
51	no		no	no	no
52	yes	Automotor seizure	yes	no	no
53	no		no	no	no
54	no		no	no	no
55	no		no	no	no